

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 465 216**

51 Int. Cl.:

C07C 215/50 (2006.01) **C07D 295/096** (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) **C07D 213/16** (2006.01)
A01N 43/04 (2006.01) **C07D 213/30** (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/03 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/136 (2006.01)
A61K 31/66 (2006.01)
A61K 31/055 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.06.2008 E 08763505 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.03.2014 EP 2152663**

54 Título: **Compuestos de triarilo y composiciones que comprenden los mismos**

30 Prioridad:

04.06.2007 US 924875 P
02.07.2007 US 929524 P
02.07.2007 US 929525 P
06.02.2008 US 6924 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2014

73 Titular/es:

**BEN GURION UNIVERSITY OF THE NEGEV
RESEARCH AND DEVELOPMENT AUTHORITY
(33.3%)
P.O. 653
84105 Beer Sheva, IL;
SLAVIN, SHIMON (33.3%) y
GAZIT, AVIV (33.3%)**

72 Inventor/es:

**PRIEL, ESTHER;
GAZIT, AVIV;
SLAVIN, SHIMON y
YITZCHAK, SARA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 465 216 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

Compuestos de triarilo y composiciones que comprenden los mismos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una nueva clase de compuestos de triarilo, a composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos y a procedimientos de preparación de los mismos.

10 **Antecedentes de la invención**

Las ácido nucleico polimerasas son enzimas cuya función primaria es polimerizar nuevos ácidos nucleicos, tales como ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN) usando un molde de ADN o de ARN existentes. Las polimerasas normalmente están implicadas en los procesos de replicación y transcripción.

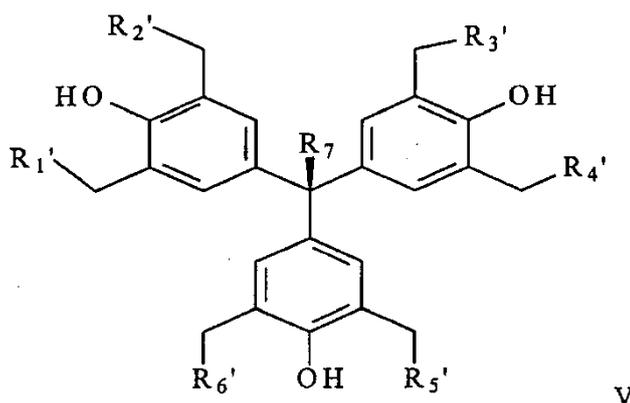
15 Las secuencias primarias de los ácidos nucleicos son cruciales para entender la función y el control de los genes y para aplicar muchas de las técnicas básicas de biología molecular. La capacidad para realizar una rápida y fiable secuenciación de ADN es, por consiguiente, una tecnología muy importante. La secuencia de ADN es una herramienta importante en el análisis genómico, así como en otras aplicaciones tales como identificación genética, análisis forense, asesoramiento genético, diagnósticos médicos etc. Con respecto al área de secuenciación para diagnóstico médico, los trastornos, susceptibilidades a trastornos y pronósticos de enfermedades, se pueden correlacionar con la presencia de secuencias de ADN concretas o el grado de variación (o mutación) en las secuencias del ADN en uno o más loci genéticos.

25 Por tanto, las polimerasas son útiles en la ingeniería genética, secuenciación de nucleótidos, marcaje de ADN, mutagénesis dirigida al sitio y similares. Las ADN polimerasas termoestables han hallado aplicación en las reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) y se han desarrollado y comercializado varias ADN polimerasas adecuadas para el procedimiento de la PCR.

30 La actividad polimerasa se puede modular, en parte, con otras moléculas que se unen a la polimerasa. Dicha modulación puede comprender potenciar la actividad de la polimerasa o disminuir dicha actividad que, a su vez, modula múltiples procesos celulares, y otras aplicaciones. Los compuestos que se unen a las polimerasas y, por consiguiente, modulan su actividad, tendrán una amplia gama de aplicaciones importantes.

35 **Sumario de la invención**

En una realización, la presente invención proporciona compuestos representados por la estructura de fórmula V:



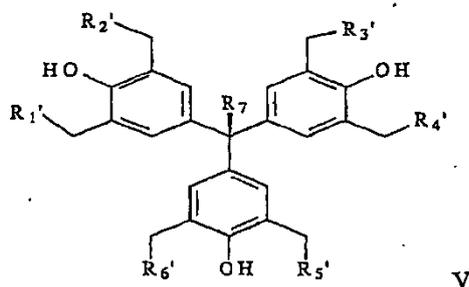
40 en la que R_7 es un grupo metilo y R_1' , R_2' , R_3' , R_4' , R_5' y R_6' son grupos iguales o diferentes seleccionados de dialquilamino, N-piperidina, N-pirrolidina, N-piperazina, N-piperazin-4-metilo y N-morfolina.

45 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende compuestos representados por la estructura de fórmula V:

Descripción detallada de la presente invención

50 En la siguiente descripción detallada se exponen numerosos detalles específicos con el fin de proporcionar una completa comprensión de la invención. No obstante, los expertos en la técnica entenderán que la presente invención se puede poner en práctica sin estos detalles específicos. En otros casos, métodos bien conocidos, procedimientos y componentes no se han descrito con detalle para no enmascarar la presente invención.

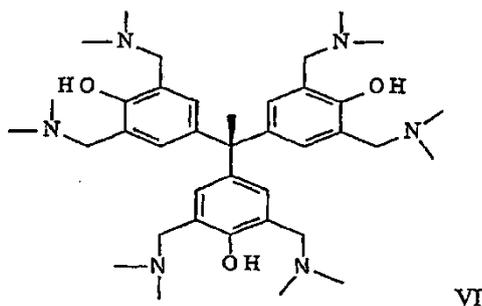
En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula V:



5 en la que R₇, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son como se ha definido en lo que antecede.

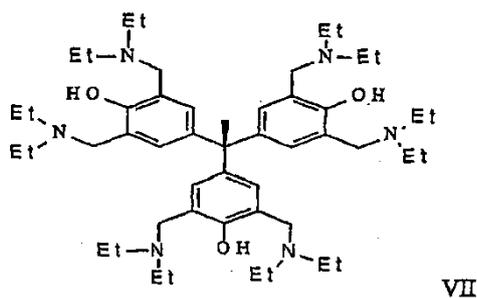
En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo dialquilamino. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo dimetilamino. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo dietilamino. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo N-pirrolidina. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo N-piperidina. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo N-piperazina. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo N-piperazin-4-metilo. En otra realización, R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son un grupo N-morfolina.

15 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula VI:



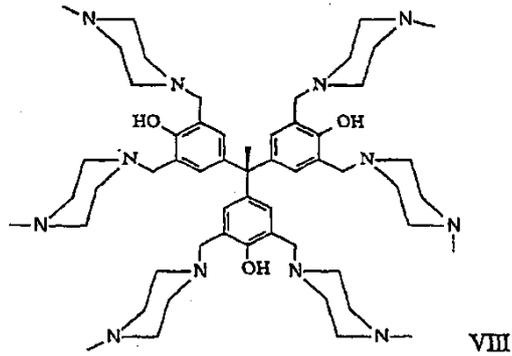
y su composición farmacéutica que lo comprende.

20 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula VII:



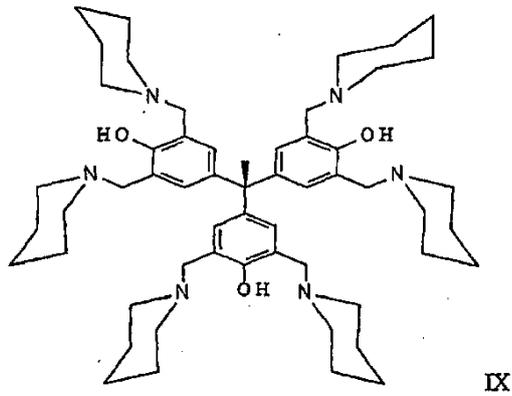
y su composición farmacéutica que lo comprende.

25 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula VIII:



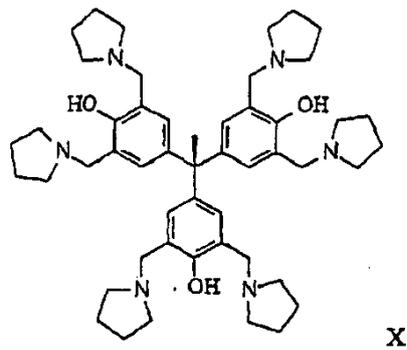
y su composición farmacéutica que lo comprende.

5 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula IX:



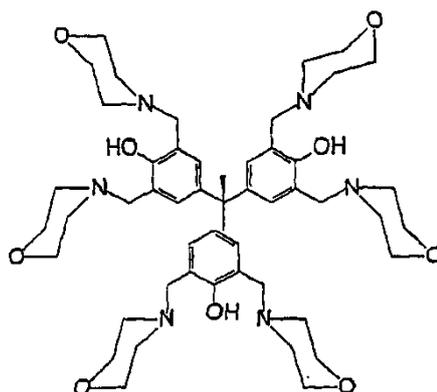
y su composición farmacéutica que lo comprende.

10 En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula X:



15 y su composición farmacéutica que lo comprende.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula XI:



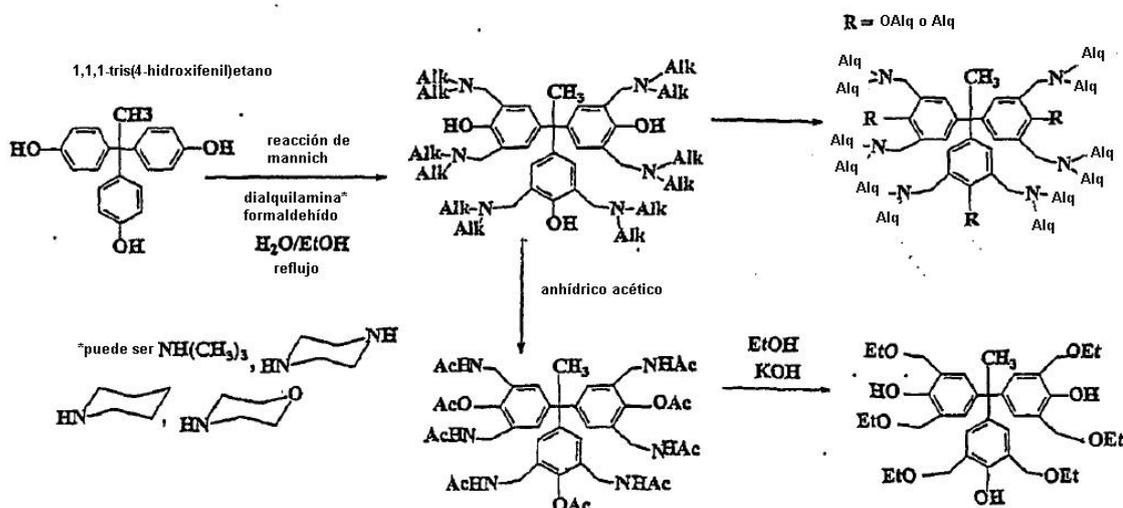
XI

y su composición farmacéutica que lo comprende.

- 5 El término "alquilo" se refiere, en una realización, a un hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos alquilo cíclicos y de cadena lineal y de cadena ramificada. En una realización, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 2-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 2-8 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 3-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 3-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-4 carbonos.

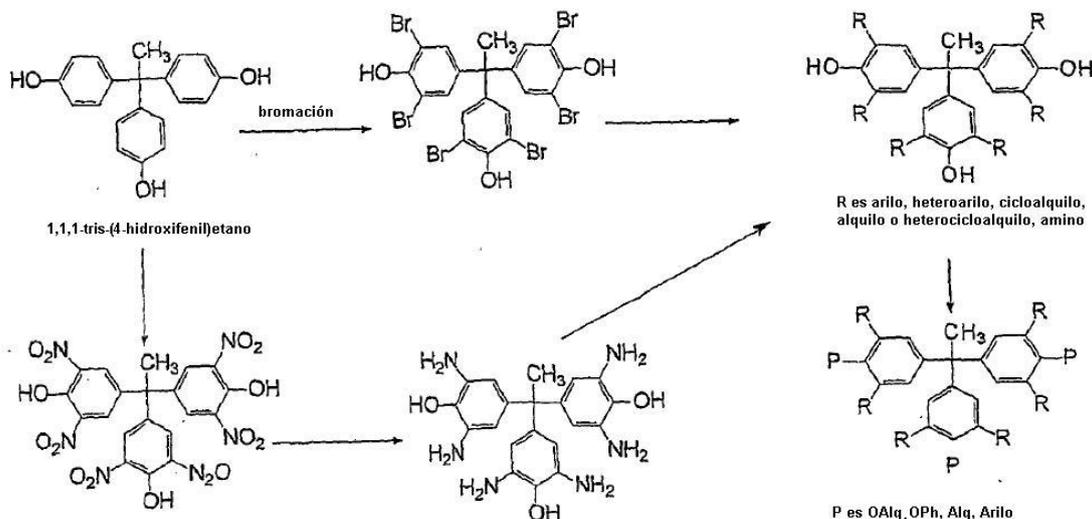
Algunas realizaciones de un procedimiento sintético para algunos de los compuestos de tri-arilo se proporcionan en el esquema 1:

15



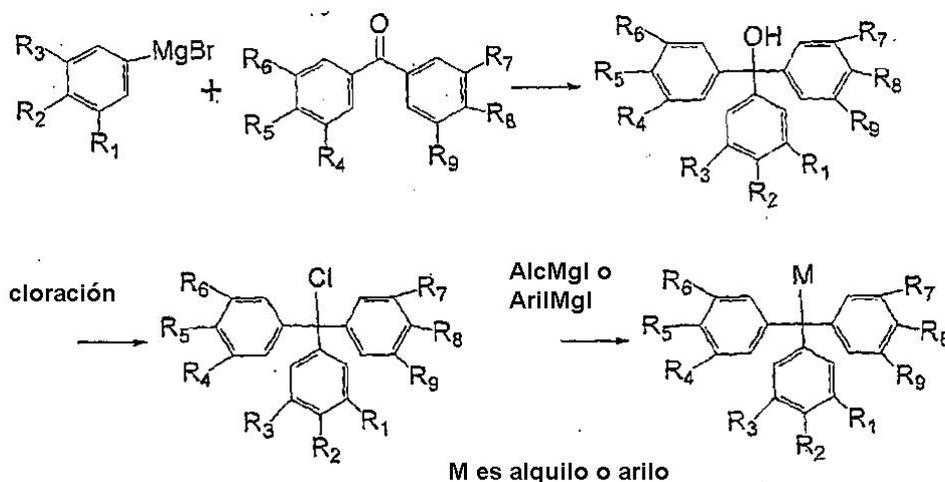
- 20 En otra realización, los compuestos V-IX se preparan usando la reacción de Mannich como se describe en el esquema 1 y en los Ejemplos 1-7 usando 1,1,1 tris (4-hidroxifenil)etano como material de partida.

Algunas realizaciones de un procedimiento sintético para algunos de los compuestos de tri-arilo se proporcionan en el esquema 2:



5 En otra realización, la bromación o nitratación del 1,1,1 tris (4-hidroxifenil)etano proporciona las posiciones orto sustituidas con tris-fenol. En otra realización, las condiciones de la reacción exhaustivas dan el tris-fenol hexasustituido. La mutilación o alquilación conduce al tris-metoxi o análogos de tris-alquilo.

10 Algunas realizaciones de un procedimiento sintético para algunos de los compuestos de tri-arilo se proporcionan en el esquema 3:



15 En una realización, una reacción de Grignard de bromuro de arilmagnesio con éster de arilo o diarilcetona proporciona el alcohol triarilmetílico, como se describe en el esquema 3. La cloración del alcohol de triarilmetilo seguido de su reacción con yoduro de metilmagnesio da el compuesto como se muestra, siendo R₁₀ un grupo metilo.

20 En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende los compuestos de la presente invención y un vehículo, diluyente o cualquier combinación de los mismos.

25 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona composiciones que pueden comprender al menos un compuesto de la presente invención, en cualquier forma o realización como se describe en el presente documento. En algunas realización, el término "uno" se entiende que abarca uno o diversos de los materiales indicados. En algunas realizaciones, el término "un" o "uno/una" hace referencia a al menos uno.

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención consiste en un compuesto de la presente invención, en cualquier forma o realización como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de las composiciones de la presente invención consistirán en esencialmente un compuesto de la presente invención, en cualquier forma o realización como se describe en el presente documento.

En algunas realizaciones, el término “comprende” hace referencia a la inclusión del agente activo indicado, tal como los compuestos de la presente invención, así como la inclusión de otros agentes activos, y vehículos, excipientes, emolientes, estabilizantes etc. farmacéuticamente aceptables, como se conocen en la industria farmacéutica. En algunas realizaciones, la expresión “que consiste esencialmente en” hace referencia a una composición cuyo único principio activo es el principio activo indicado, aunque se pueden incluir otros compuestos que son para estabilizar, conservar etc. la formulación, pero no están implicados directamente en el efecto terapéutico del principio activo indicado. En algunas realizaciones, la expresión “que consiste esencialmente en” puede hacer referencia a componentes que facilitan la liberación del principio activo, u otros principios activos, aunque el compuesto primario que participa en un efecto terapéutico, es el principio activo indicado. En algunas realizaciones, la expresión “que consiste en” hace referencia a una composición que contiene el principio activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un componente activo puede formularse dentro de la composición en forma de sales neutralizadas farmacéuticamente aceptables. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición de ácido, que se forman con ácidos inorgánicos, tales como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres también pueden derivar de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, los hidróxidos sódico, potásico, amónico, cálcico o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.

Las composiciones de la presente invención se formulan en una realización para administración oral, en las que los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener los siguientes: se pueden añadir un aglutinante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite o aroma de gaulteria o de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Puede haber presentes otros diversos materiales como revestimientos o para, de otro modo, modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con goma shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como conservantes, un pigmento y un aromatizante, tal como sabor a cereza o a naranja. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en preparaciones y formulaciones de liberación sostenida, de liberación en pulsos, de liberación controlada o de liberación retardada.

En otra realización, las composiciones de la presente invención comprenden uno o más materiales vehículos farmacéuticamente aceptables.

En una realización, los vehículos para usar dentro de dichas composiciones son biocompatibles y, en otra realización, biodegradables. En otras realizaciones, la formulación puede proporcionar un nivel relativamente constante de liberación de un componente activo. No obstante, en otras realizaciones se puede desear una velocidad de liberación más rápida inmediatamente después de la administración. En otras realizaciones, la liberación de los compuestos activos puede desencadenarse por un acontecimiento. Los acontecimientos que desencadenan la liberación de los compuestos activos pueden ser iguales en una realización o diferentes en otra realización. Los acontecimientos que desencadenan la liberación de los componentes activos pueden ser la exposición a la humedad en una realización, un pH menor en otra realización o un umbral de temperatura en otra realización. La formulación de dichas composiciones está bien dentro del nivel del experto en la materia usando técnicas conocidas. Vehículos ilustrativos útiles a este respecto incluyen micropartículas de poli(lactida-co-glicólido), poliacrilato, látex, almidón, celulosa, dextrano y similares. Otros vehículos de liberación retardada ilustrativos incluyen biovectores supramoleculares, que comprenden un núcleo hidrófilo no líquido (p. ej., un polisacárido u oligosacárido reticulado) y, opcionalmente, una capa externa que comprende un compuesto anfífilo, tales como fosfolípidos. La cantidad de compuesto activo contenido en una realización, dentro de una formulación de liberación sostenida, depende del sitio de administración, la velocidad y la duración prevista de la liberación y la naturaleza de la afección que se va a tratar, suprimir o inhibir.

En una realización, será deseable administrar las composiciones divulgadas en el presente documento por vía parenteral, intravenosa, intramuscular o, incluso, intraperitoneal. Dichos abordajes son bien conocidos para el experto en la técnica, algunos de los cuales se describen también en, por ejemplo, la patente de EE.UU. Nº 5.543.158; la patente de EE.UU. Nº 5.641,515; y la patente de EE.UU. Nº 5.399.363. En determinadas realizaciones, las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua mezcladas idóneamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. Debe ser estable en las condiciones de la fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

En otra realización, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro sódico. En otras realizaciones, será deseable la absorción prolongada de las composiciones inyectables. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede efectuar mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

5 En determinadas realizaciones, los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, cloruro sódico y dextrosa, Ringer lactato y aceites fijos. Vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y de nutrientes y reponedores de electrolitos, tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a varias dosis a un sujeto, que, en una realización, es un sujeto humano. En una realización, los compuestos de la presente invención se administran a una dosis de 0,1 - 200 mg al día. En una realización, el compuesto de la presente invención se administra a una dosis de 0,1 - 10 mg, o en otra realización, 0,1 - 25 mg, o en otra realización, 0,1 - 50 mg, o en otra realización, 0,3 - 15 mg, o en otra realización, 0,3 - 30 mg, o en otra realización, 0,5 - 25 mg, o en otra realización, 0,5 - 50 mg, o en otra realización, 0,75 - 15 mg, o en otra realización, 0,75 - 60 mg, o en otra realización, 1 - 5 mg, o en otra realización, 1 - 20 mg, o en otra realización, 3 - 15 mg, o en otra realización, 1 - 30 mg, o en otra realización, 30 - 50 mg, o en otra realización, 30 - 75 mg, o en otra realización, 100-2000 mg. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a dosis diferentes, en función del tiempo o la gravedad de la enfermedad/síntoma/afección o la edad u otros factores, como apreciará un experto en la técnica.

25 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a varias dosis. En una realización, los compuestos de la presente invención se administran a una dosis de 1 mg. En una realización, los compuestos de la presente invención se administran a una dosis de 5 mg, o en otra realización 10 mg, o en otra realización 15 mg, o en otra realización 20 mg, o en otra realización 25 mg, o en otra realización 30 mg, o en otra realización 35 mg, o en otra realización 40 mg, o en otra realización 45 mg, o en otra realización 50 mg, o en otra realización 55 mg, o en otra realización 60 mg, o en otra realización 65 mg, o en otra realización 70 mg, o en otra realización 75 mg, o en otra realización 80 mg, o en otra realización 85 mg, o en otra realización 90 mg, o en otra realización 95 mg o en otra realización 100 mg.

30 Aunque los compuestos de la invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, también se pueden usar en combinación con uno o más de otros compuestos y/o en combinación con otros agentes usados en el tratamiento y/o prevención de las enfermedades, trastornos y/o afecciones, como entenderá un experto en la técnica. En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar secuencialmente con uno o más de estos agentes para proporcionar efectos terapéuticos y profilácticos sostenidos. En otra realización, los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante diferentes vías, a diferentes tiempos, o una combinación de los mismos.

35 Además, los compuestos de la presente invención se pueden usar, por separado o en combinación, en combinación con otras modalidades para prevenir o tratar afecciones, enfermedades o trastornos. En algunas realizaciones, dichas otras modalidades de tratamiento pueden incluir, sin limitaciones, cirugía, radiación, suplemento hormonal, regulación de la dieta, desbridamiento de heridas etc., como será adecuado para la afección que se esté tratando. Estos se pueden realizar secuencialmente (p. ej., tratamiento con un compuesto de la invención tras cirugía o radiación) o en combinación (p. ej., además de un régimen de dieta).

40 Los agentes activos adicionales pueden usarse, en general, en las cantidades terapéuticas como se indica en PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) 53ª Edición (1999), o en cantidades terapéuticamente útiles como las que un experto en la técnica conocería. Los compuestos de la invención y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar a la dosis clínica máxima recomendada o a dosis menores. Los niveles de dosis de los compuestos activos en las composiciones de la invención se pueden modificar para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar como composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contiene ambos agentes. Cuando se administran como combinación, los agentes terapéuticos se pueden formular como composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o a tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos se pueden administrar como una composición única.

45 La composición farmacéutica puede comprender los compuestos de la presente invención solos o pueden incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable y puede estar en forma líquida o sólida, tales como comprimidos, polvos, cápsulas, pastillas, soluciones, suspensiones, elixires, emulsiones, geles, cremas o supositorios, incluidos los supositorios rectales y los uretrales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen gomas, almidones, azúcares, materiales celulósicos y mezclas de los mismos. La preparación farmacéutica que contiene los compuestos de la presente invención puede administrarse a un sujeto a través de, por ejemplo, implantación subcutánea de una pastilla; en una realización adicional, la pastilla proporciona una liberación controlada del compuesto de la presente invención durante un periodo de tiempo. La preparación también puede administrarse por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de una preparación líquida, mediante administración oral de una

preparación líquida o sólida, o mediante aplicación tópica La administración también puede llevarse a cabo mediante un supositorio rectal o bien un supositorio uretral La composición farmacéutica también puede ser una formulación parenteral; en una realización, la formulación comprende un liposoma que incluye un complejo de un compuesto de la presente invención.

5 La composición farmacéutica de la invención se puede preparar mediante procedimientos conocidos de disolución, mezcla, granulación o formación de comprimidos. Para administración oral, los compuestos de la presente invención o sus derivados fisiológicamente tolerados, tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares, se mezclan con los aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizantes o diluyentes inertes, y se convierten mediante procedimientos habituales en una forma adecuada para su administración, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda o soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son bases de comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz, en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, con agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, o con un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio. Ejemplos de vehículos o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de pescado. Las preparaciones pueden realizarse tanto en forma de gránulos secos como húmedos. Para la administración parenteral (inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular), los compuestos de la presente invención o sus derivados fisiológicamente tolerados, tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares, se convierten en una solución, suspensión o emulsión, si se desea, con las sustancias habituales adecuadas para este fin, por ejemplo, solubilizantes u otras sustancias auxiliares. Ejemplos son: líquidos estériles, tales como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo u otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Aceites ilustrativos son los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, son vehículos líquidos preferidos para soluciones inyectables agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcar relacionadas, y glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contengan un componente activo es bien conocida en la técnica. Normalmente, dichas composiciones se preparan como un aerosol del polipéptido administrados en la nasofaringe o bien como inyectables en forma de soluciones o suspensiones líquidas; sin embargo, también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para disolver o suspender en un líquido antes de la inyección. La preparación también puede emulsionarse. El principio terapéutico activo a menudo se mezcla con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Son excipientes adecuados, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares, y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la composición puede contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes o agentes de tamponamiento del pH que potencian la eficacia del principio activo.

Para la administración tópica sobre superficies corporales, empleando, por ejemplo, cremas, geles, gotas y similares, los compuestos de la presente invención o sus derivados fisiológicamente tolerados, tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares, se preparan y aplican en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable, con o sin vehículo farmacéutico.

En otra realización, el componente activo puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527-1533 (1990); Treat, y col., en LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, pág. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, *ibid.*, pág. 317-327; véase, en general, *ibid.*)

En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención comprenderá un compuesto de fórmula V-X, en cualquier forma o realización como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, cualquiera de las composiciones de la presente invención consistirá un compuesto de fórmula V-X, en cualquier forma o realización como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones de las composiciones de la presente invención consistirán en esencialmente un compuesto de fórmula V-XI, en cualquier forma, o realización como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el término "comprende" hace referencia a la inclusión del agente activo indicado, tal como el compuesto de fórmula V-XI, así como la inclusión de otros agentes activos, y vehículos, excipientes, emolientes, estabilizantes etc. farmacéuticamente aceptables, como se conocen en la industria farmacéutica. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste esencialmente en" hace referencia a una composición cuyo único principio activo es el principio activo indicado, aunque se pueden incluir otros compuestos que son para estabilizar, conservar etc. la formulación, pero no están implicados directamente en el efecto terapéutico del principio activo indicado. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste esencialmente en" hace referencia a una composición cuyo único principio activo con un modo de acción comparable, o diana molecular comparable, es el principio activo indicado, no obstante, se pueden incorporar otros principios activos, actuando dichos principios activos secundarios sobre diferentes dianas, o en una capacidad paliativa. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste esencialmente en" puede hacer referencia a componentes que facilitan la liberación del principio activo. En algunas realizaciones, la expresión "que consiste en" hace referencia a una composición que contiene el principio activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptables.

En una realización, la presente invención proporciona preparaciones combinadas. En una realización, la expresión

“una preparación combinada” define especialmente un “kit de partes” en el sentido de que las parejas de combinación como se han definido anteriormente se pueden administrar de forma independiente o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con cantidades distinguidas de las parejas de combinación, es decir, de forma simultánea, concurrente, por separado o secuencial. En algunas realizaciones, las partes del kit de partes pueden, por ejemplo, administrarse de forma simultánea o escalonadas cronológicamente, que es a diferentes puntos de tiempo y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. La proporción de las cantidades totales de las parejas de combinación, en algunas realizaciones, se puede administrar en la preparación combinada. En una realización, la preparación combinada se puede variar, por ejemplo, con el fin de afrontar las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades del paciente único cuyas diferentes necesidades pueden deberse a una enfermedad concreta, gravedad de una enfermedad, edad, sexo o peso corporal, como puede hacer fácilmente un experto en la técnica.

Debe entenderse que la presente invención está dirigida a composiciones y terapias combinadas como se describe en el presente documento, para cualquier enfermedad, trastorno o afección, según sea adecuado, como apreciará un experto en la técnica.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención modulan la actividad de un ácido nucleico polimerasa. En algunas realizaciones, el término “modular” se refiere a la potenciación o estimulación del compuesto de la actividad enzimática. En algunas realizaciones, de acuerdo con este aspecto de la invención, los compuestos de la presente invención estimulan una mayor actividad de un ácido nucleico polimerasa. En algunas realizaciones, dicha estimulación es directa o, en algunas realizaciones, dicha estimulación de la actividad potenciada es indirecta.

Dichos efectos sobre la actividad polimerasa se pueden determinar fácilmente mediante metodología estándar conocida en la técnica, por ejemplo mediante la realización de ensayos de co-inmunoprecipitación para determinar la unión del compuesto a la polimerasa, la realización de PCR cuantitativa para determinar los efectos del compuesto sobre la actividad polimerasa y otros. Véase, por ejemplo, “Molecular Cloning: A laboratory Manual” Sambrook y col., (1989); “Current Protocols in Molecular Biology” Volumes I-III Ausubel, R. M., ed. (1994); Ausubel y col., “Current Protocols in Molecular Biology”, John Wiley and Sons, Baltimore, Maryland (1989); Perbal, “A Practical Guide to Molecular Cloning”, John Wiley & Sons, New York (1988); Watson y col., “Recombinant DNA”, Scientific American Books, New York; Birren y col. (eds) “Genome Analysis: A Laboratory Manual Series”, Vols. 1-4, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York (1998); metodologías como se exponen en las patentes de EE.UU. N° 4.666.828; 4.683.202; 4.801.531; 5.192.659 y 5.272.057; “Cell Biology: A Laboratory Handbook”, Volúmenes I-III Cellis, J. E., ed. (1994); “Current Protocols in Immunology” Volúmenes I-III Coligan J. E., ed. (1994); Stites y col. (eds), “Basic and Clinical Immunology” (8ª Edición), Appleton & Lange, Norwalk, CT (1994); Mishell y Shiigi (eds), “Selected Methods in Cellular Immunology”, W. H. Freeman and Co., New York (1980); “Oligonucleotide Synthesis” Gait, M. J., ed. (1984); “Nucleic Acid Hybridization” Hames, B. D., y Higgins S. J., eds. (1985); “Transcription and Translation” Hames, B. D., y Higgins S. J., eds. (1984); “Animal Cell Culture” Freshney, R. L., ed. (1986); “Immobilized Cells and Enzymes” IRL Press, (1986); “A Practical Guide to Molecular Cloning” Perbal, B., (1984) y “Methods in Enzymology” Vol. 1-317, Academic Press; “PCR Protocols: A Guide To Methods And Applications”, Academic Press, San Diego, CA (1990); Marshak y col., “Strategies for Protein Purification and Characterization - A Laboratory Course Manual” CSHL Press (1996).

Los ejemplos siguientes se presentan con el fin de ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la invención.

EJEMPLO 1

Síntesis del compuesto de fórmula VI

A una solución de 50 ml de agua y 60 ml de EtOH se añadieron 1,1,1-tris (4-hydroxyphenyl)ethane (4 g, 13 mM), formaldehído (3,6 g, 120 mM) y una solución al 40 % de dimetilamina en agua (15 ml). La solución se sometió a reflujo durante 2,5 horas. La evaporación parcial del disolvente precipitó un sólido blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó, dando 7,85 g de sólido blanco del compuesto de fórmula VI, rendimiento del 93 %, p.f. =169°.

RMN CDCl₃ TM 6,64 (6H, s, ArH), 3,40 (12H, s, CH₂), 2,22 (36H, s, N-CH₃), 2,06 (3H, s, C-CH₃).

EJEMPLO 2

Síntesis del compuesto de fórmula VII

El compuesto de fórmula VII se sintetizó mediante un procedimiento comparable al descrito en el ejemplo 1.

RMN CDCl₃ TM 6,71 (6H, s, ArH), 3,58 (12H, s, CH₂), 2,54 (24H, q, J = 7,0 Hz), 1,04 (24H, t, J = 7,0 Hz).

EJEMPLO 3**Síntesis del compuesto de fórmula VIII**

5 1,1,1-tris (4-hidroxifenil)etano (4 g, 1,53 mM), formaldehído (1,35 g, 45 mM) y 1-metil piperazina (2,5 ml, 50 mM) en 20 ml de agua y 25 ml de EtOH se sometieron a reflujo durante 3 horas. La evaporación proporcionó un sólido que, mediante TLC y RMN, contenía 2 productos, que no era el material de partida. A 5 ml de agua y 10 ml de EtOH se añadieron formaldehído (0,75 g, 25 mM) y 1-metil piperazina (1,5 ml, 30 mM) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La evaporación y el procesamiento dieron 3,3 g de un sólido de color blanco-amarillo claro, rendimiento del 67 %, p.f.: -63°. Soluble en etanol y una solubilidad en agua muy buena.

10 RMN CDCl₃ TM 6,67 (6H, s, ArH), 3,53 (12H, s, CH₂), 2,44 (48H, m a, anillo de piperazina), 2,26 (18H, s, N-CH₃), 2,00 (3H, s, C-CH₃).

EJEMPLO 4**Síntesis del compuesto de fórmula IX**

20 Se sintetizó un compuesto de fórmula IX mediante un procedimiento comparable al descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un sólido blanco. P.f.= 178°.

RMN CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,55 (12H, s, CH₂), 2,51 (24H, a.t, N-CH₂ anillo), 2,03 (3H, s, C-CH₃), 1,55 (24H, a.t, N- CH₂ anillo), 1,42 (12H, s a).

EJEMPLO 5**Síntesis del compuesto de fórmula X**

30 Se sintetizó un compuesto de fórmula X mediante un procedimiento comparable al descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un sólido blanco. P.f.= 135°.

RMN CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,61 (12H, s, CH₂), 2,51 (24H, a.t, N-CH₂ anillo), 2,03 (3H, s, C-CH₃), 1,76 (24H, a.t, N- CH₂ anillo).

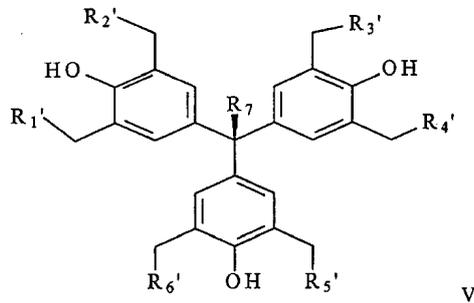
EJEMPLO 6**Síntesis del compuesto de fórmula XI**

40 Se sintetizó un compuesto de fórmula XI mediante un procedimiento comparable al descrito en el ejemplo 1. Se obtuvo un sólido blanco. P.f.= 212°.

RMN CDCl₃ TM 6,68 (6H, s, ArH), 3,69 (24H, t, J = 4,5 Hz ,N-CH₂ anillo), 3,52 (12H, s, CH₂), 2,45 (24H, a.t, O-CH₂ anillo), 2,03 (3H, s, C-CH₃).

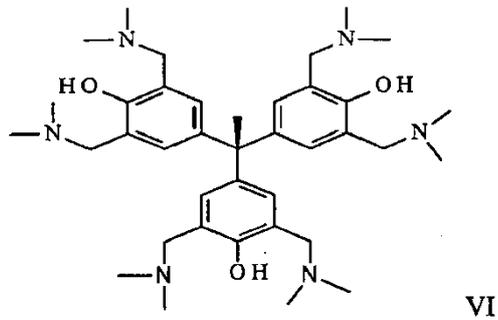
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la estructura de fórmula V:

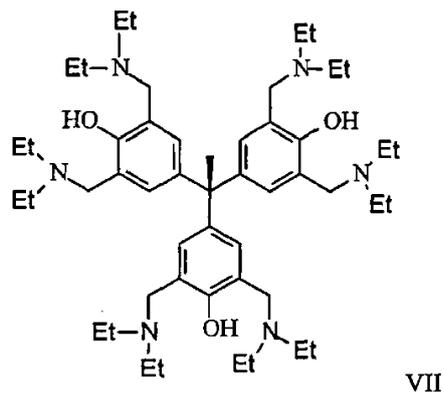


5 en la que R₇ es un grupo metilo y R₁', R₂', R₃', R₄' R₅' y R₆' son grupos iguales o diferentes seleccionados de dialquilamino, N-piperidina, N-pirrolidina, N-piperazina, N-piperazin-4-metilo y N-morfolina.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la fórmula VI:

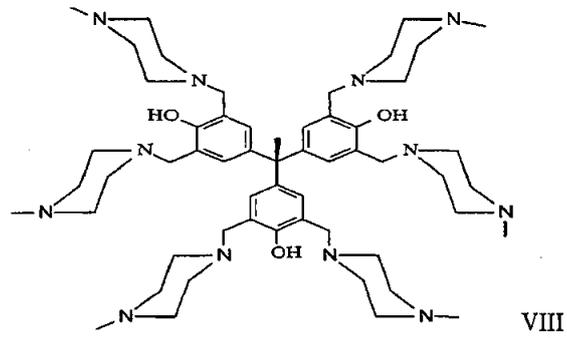


3. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la estructura de fórmula VII

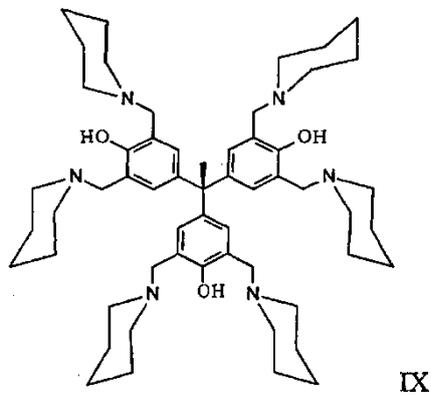


15

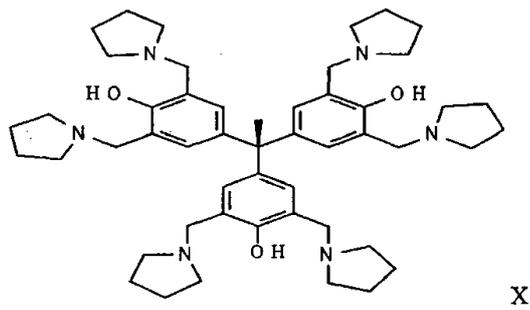
4. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la estructura de fórmula VIII:



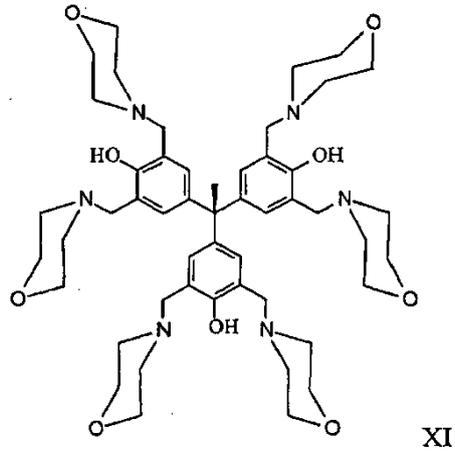
5. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la estructura de fórmula IX:



10 6. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la estructura de fórmula X:



7. El compuesto de la reivindicación 1, **caracterizado por** la estructura de fórmula XI:



5 8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.