

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 540 966**

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 11154575 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2015 EP 2343304**

54 Título: **Compuestos biocidas de boronoftalida**

30 Prioridad:

16.02.2005 US 654060 P

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

15.07.2015

73 Titular/es:

**ANACOR PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1060 East Meadow Circle
Palo Alto, CA 94303-4230, US**

72 Inventor/es:

**BAKER, STEPHEN;
AKAMA, TSUTOMU;
BELLINGER-KAWAHARA, CAROLYN;
HERNANDEZ, VINCENT;
HOLD, KARIN;
LEYDEN, JAMES;
MAPLES, KIRK;
PLATTNER, JACOB;
SANDERS, VIRGINIA y
ZHANG, YONG-KANG**

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 540 966 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 biocidas de boronofalida

5 Antecedentes de la invención

10 Las infecciones de la uña y pezuña, conocidas como infecciones ungueales y/o periungueales, implican serios problemas en dermatología. Estas infecciones ungueales y/o periungueales pueden ser causadas por fuentes tales como hongos, virus, levaduras, bacterias y parásitos. La onicomycosis es un ejemplo de estas graves infecciones ungueales y/o periungueales y es causado por al menos un hongo. El tratamiento actual para las infecciones ungueales y periungueales se divide generalmente en tres categorías: la administración sistémica de la medicina; la extirpación quirúrgica de todo o parte de la uña o pezuña seguido por el tratamiento tópico del tejido expuesto; o la aplicación tópica de cremas convencionales, lociones, geles o soluciones, incluyendo frecuentemente el uso de vendajes para mantener estas formas de dosificación en el lugar de la uña o pezuña. Todos estos enfoques tienen inconvenientes importantes. La siguiente discusión está dirigida particularmente a los inconvenientes asociados con el tratamiento actual de las infecciones antifúngicas ungueales y/o periungueales.

20 La administración (oral) sistémica a largo plazo de un agente antifúngico para el tratamiento de la onicomycosis se requiere frecuentemente para producir un efecto terapéutico en el lecho de la uña. Por ejemplo, el tratamiento oral con el compuesto antifúngico ketoconazol típicamente requiere la administración de 200 a 400 mg/día durante 6 meses antes de que se realice algún beneficio terapéutico significativo. Tal terapia sistémica de largo plazo, dosis alta puede tener efectos adversos significativos. Por ejemplo, se ha informado que el ketoconazol puede tener efectos de toxicidad del hígado y reduce los niveles de testosterona en la sangre debido a los efectos adversos en los testículos. La complacencia del paciente es un problema con las terapias a largo plazo de este tipo, especialmente las que implican efectos adversos graves. Además, este tipo de terapia oral a largo plazo es un inconveniente en el tratamiento de un caballo u otros rumiantes afectados por las infecciones fúngicas de la pezuña. En consecuencia, los riesgos asociados con los tratamientos parentales generan importante desincentivo en contra de su uso y la considerable falta de complacencia del paciente.

30 La extirpación quirúrgica de todo o parte de la uña seguido por tratamiento tópico también tiene severos inconvenientes. El dolor y el malestar asociados con la cirugía y la apariencia estética indeseable de la uña o lecho de la uña representan problemas significativos, particularmente para pacientes femeninas o aquellos de apariencia física más sensible. Generalmente, este tipo de tratamiento no es realista para los rumiantes tal como caballos.

35 La terapia tópica tiene problemas significativos también. Las formas de dosificación tópica tales como cremas, lociones, geles, etc., no pueden mantener el fármaco en contacto íntimo con el área infectada por períodos de tiempo terapéuticamente eficaces. Los vendajes se han usado para mantener los depósitos del fármaco en lugar de ser un intento para mejorar la absorción del agente farmacéutico. Sin embargo los vendajes son gruesos, engorrosos, molestos y generalmente conducen a la pobre complacencia del paciente.

40 Soluciones antifúngicas tópicas formadoras de película hidrófila e hidrófoba se han desarrollado también. 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 han tratado en gran parte de suministrar el fármaco al sitio objetivo (un lecho de uña infectada) por difusión a través de o a través de la uña.

45 La uña es más parecida al pelo que al estrato córneo con respecto a la composición química y permeabilidad. El nitrógeno es el componente principal de la uña lo que da fe a la naturaleza proteica de la uña. El contenido total de lípidos de la uña madura es 0.1-1.0%, mientras que el lípido del estrato córneo es aproximadamente 10% p/p. La uña es 100-200 veces más gruesa que el estrato córneo y tiene una muy alta afinidad y capacidad para la unión y retención de los fármacos antimicóticos. Como consecuencia poco o ningún fármaco penetra a través de la uña para llegar al sitio objetivo. Debido a estas razones la terapia tópica para las infecciones por hongos generalmente ha sido ineficaz.

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

60 Las composiciones antimicrobianas para el control de infecciones bacterianas y fúngicas que comprenden un quelato de metal de 8-hidroxiquinolina y un ácido alquil benceno sulfónico han demostrado ser eficaz debido a la capacidad

aumentada del grupo oleófilo para penetrar las capas lipoides de micro-células. Sin embargo, los compuestos no aumentan eficazmente la capacidad de portar el antifúngico farmacéuticamente activo a través de la capa córnea o estrato córneo de la piel. Patente de los EE.UU. núm. 4,602,011, West y otros, 22 de jul. de 1986; patente de los EE.UU. núm. 4,766,113, West y otros, 23 de agosto de 1988.

5

US5880188 describe un método para la protección de un medio susceptible al ataque microbiano por el tratamiento del medio con un oxaboral o una sal de un oxaboral.

10

Por lo tanto, hay una necesidad en la técnica para compuestos que pueden penetrar eficazmente la uña. También hay necesidad en la técnica para compuestos que pueden tratar eficazmente las infecciones ungueales y/o periungueales. Estas y otras necesidades se abordan en la presente invención.

Resumen de la invención

15

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto para uso terapéutico, el compuesto definido en la reivindicación 1.

En un segundo aspecto, la invención proporciona una formulación farmacéutica de la reivindicación 13.

20

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto como se enumera en la reivindicación 28.

En un cuarto aspecto, la invención proporciona una formulación de gel tópico como se enumera en la reivindicación 34.

25

En un quinto aspecto, la invención proporciona un uso de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol o 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol como se menciona en las reivindicaciones 37 y 38.

Breve descripción de las figuras

30

FIG. 1 es una tabla de datos de concentración inhibitoria mínima (MIC) de CBO contra diversos hongos.

FIG. 2A muestra la concentración inhibitoria mínima (MIC) para **C10**, ciclopirox, terbinafina, fluconazol e itraconazol (fármacos en comparación) contra 19 cepas de prueba de hongos.

FIG. 2B muestra la concentración fungicida mínima (MFC) para **C10**, ciclopirox, terbinafina e itraconazol (fármacos en comparación) contra 2 cepas de prueba de hongos.

35

FIG. 3 muestra una comparación de **C10** normalizado y equivalente de ciclopirox en cada parte de las muestras de placa de la uña después del tratamiento de 14 días

FIG. 4 muestra una comparación del equivalente de **C10** y ciclopirox en la bola de algodón que sostiene las muestras de lecho después del tratamiento de 14 días.

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

40

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

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

45

FIG. 8 muestra los resultados de una alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de ciclopirox al 8% en laca comercial p/p aplicada por día durante cinco días. No se observó zona de inhibición; completo el tapete de crecimiento de *T. rubrum*.

FIG. 9 muestra los resultados de una alícuota de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ de amorolfina al 5% p/v en laca comercial aplicada por día durante cinco días. No se observó zona de inhibición; completo el tapete de crecimiento de *T. rubrum*.

50

Descripción detallada de la invención

1. Abreviaturas y definiciones

55

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

El "compuesto de la invención," como se usa en la presente se refiere a los compuestos discutidos en la presente descripción, sales farmacéuticamente aceptables y profármacos de estos compuestos.

60

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

Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, se incluye igualmente los sustituyentes químicamente idénticos, que pueden resultar de la escritura de la estructura de derecha a izquierda, *por ejemplo*, $-\text{CH}_2\text{O}-$ se pretende enumerar también como $-\text{OCH}_2-$.

El término "poli" como se usa en la presente significa al menos 2. Por ejemplo, un ión metálico polivalente es un ion metálico que tiene una valencia de al menos 2.

"Porción" se refiere al radical de una molécula que se une a otra porción.

El símbolo , sean utilizado como un enlace o mostrado perpendicular a un enlace, indica el punto en el que la porción se une al resto de la molécula.

El término "alquilo," por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique de cualquier otra forma, una cadena lineal o ramificada, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinación de estos, que pueden ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y polivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (*es decir* $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ significa de uno a diez carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitarse a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexilo) metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más dobles o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitarse a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos e isómeros superiores. El término "alquilo," a menos que se indique de cualquier otra forma, se entiende además que incluye los derivados de alquilo definidos con más detalle más abajo, tal como "heteroalquilo." Grupos alquilo que se limitan a grupos de hidrocarburos se denominan "homoalquilo".

El término "alquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica, pero sin limitarse, por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e incluye además los grupos descritos más abajo como "heteroalquileno." Típicamente, un grupo alquilo (o alquileno) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono, siendo los preferidos en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquileno inferior" es un grupo alquilo o alquileno de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

Los términos "alcoxi," "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se usan en su sentido convencional, y se refieren a los grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "heteroalquilo," por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique de cualquier otra forma, una cadena lineal o ramificada estable, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de estos, que consiste del número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo. En una modalidad ilustrativa, los heteroátomos pueden seleccionarse del grupo que consiste de B, O, N y S, y donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomo(s) B, O, N y S pueden colocarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la cual el grupo alquilo se une al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitarse a, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(CH}_3\text{)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S(O)}_2\text{-CH}_3$, $-\text{CH=CH-O-CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$, y $-\text{CH=CH-N(CH}_3\text{)-CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden estar consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$. Igualmente, el término "heteroalquileno" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no limitado por, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$ y $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-}$. Para los grupos heteroalquileno, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos extremos de la cadena (*por ejemplo*, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenooamino, alquilenodiamino, y similares). Más aun, para los grupos de enlace alquileno y heteroalquileno, ninguna orientación del grupo de enlace está implícita en la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ representa $-\text{C(O)}_2\text{R}'$ y $-\text{R}'\text{C(O)}_2$.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la cual el heterociclo se un al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, ciclohexilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridil), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofurano-2-ilo, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno," por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significa a menos que se indique lo

contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Además, los términos tales como "haloalquilo," incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo de (C₁-C₄)" incluye, pero no se limita a, trifluorometil, 2,2,2-trifluoroetil, 4-clorobutilo, 3-bromopropil, y similares.

5 El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente poliinsaturado, aromático, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferentemente de 1 a 3 anillos), que están fusionados juntos o enlazados covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a los grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos. En una modalidad ilustrativa, el heteroátomo es seleccionado de B, N, O, y S, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomo(s) de nitrógeno son opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede unirse al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de los grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenilo-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas anulares arilo y heteroarilo anteriormente denotados son seleccionados del grupo de sustituyentes aceptables descritos más abajo.

Para abreviar, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (*por ejemplo*, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye anillos de arilo y heteroarilo como se definió anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" incluye los radicales en los cuales un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (*por ejemplo*, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) que incluyen los grupos alquilo en los cuales un átomo de carbono (*por ejemplo*, un grupo metileno) se reemplaza, *por ejemplo*, un átomo de oxígeno (*por ejemplo*, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

25 Cada uno de los términos anteriores (*por ejemplo*, "alquilo," "heteroalquilo," "arilo" y "heteroarilo") incluyen formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan más abajo.

Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (que incluyen los grupos frecuentemente referidos como alquilenilo, alquenilo, heteroalquilenilo, heteroalquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquenilo, y heterocicloalquenilo) se refieren genéricamente como "sustituyentes del grupo alquilo", y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero sin limitarse a: -OR', =O, NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR"C(O)₂R', -NR-C(NR'R"R''')=NR''', -NR-C(NR'R"R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número en el intervalo de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R''' y R'''' cada uno preferentemente independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, *por ejemplo*, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, *por ejemplo*, cada uno de los grupos R es independientemente seleccionado como son cada uno de los grupos R', R", R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R" se unen al mismo átomo de nitrógeno, estos pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5-, 6-, o 7-miembros. *Por ejemplo*, -NR'R" incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. a partir de la discusión anterior de los sustituyentes, el experto en la técnica entenderá que el término "alquil" incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a los grupos distintos de los grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (*por ejemplo*, -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (*por ejemplo*, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

Similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se refieren genéricamente como "sustituyentes del grupo arilo." Los sustituyentes se seleccionan de, *por ejemplo*: halógeno, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R", -SR', -halógeno, -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R", -NR"C(O)₂R', -NR-C(NR'R"R''')=NR''', -NR-C(NR'R"R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R", -NRSO₂R', -CN y NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alkoxi, y fluoro(C₁-C₄)alquilo, en un número en el intervalo desde cero hasta el número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en donde R', R", R''' y R'''' se seleccionan preferentemente independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, *por ejemplo*, cada uno de los grupos R es independientemente seleccionado como son cada uno de los grupos R', R", R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

60 Dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en donde T y U son independientemente NR-, -O-, -CRR'- o un enlace simple, y q es un entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -A-(CH₂)_r-B-, en donde A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace simple, y r es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en los átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden

reemplazarse opcionalmente con un sustituyente de la fórmula-(CRR')_s-X-(CR"R")_d, donde s y d son independientemente enteros de 0 a 3, y X es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, o-S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R" y R''' son preferentemente independientemente seleccionados de hidrógeno o alquilo de (C₁-C₆) sustituido o no sustituido.

5 "Anillo" como se usa en la presente descripción significa un cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido. Un anillo incluye porciones del anillo fundido. El número de átomos en un anillo se define típicamente por el número de miembros en el anillo. Por ejemplo, un "anillo de 5- a 7-miembros" significa que hay 5 a 7 átomos en el arreglo circular. El anillo incluyó
10 opcionalmente un heteroátomo. Por lo tanto, el término "anillo de 5- a 7-miembros" incluye, por ejemplo piridinilo y piperidinilo. El término "anillo" incluye adicionalmente un sistema de anillo que comprende más de un "anillo", en donde cada "anillo" es independientemente definido como anteriormente.

15 Como se usa en la presente descripción, el término "heteroátomo" incluye átomos distintos del carbono (C) e hidrógeno (H). Los ejemplos incluye oxígeno (O), nitrógeno (N) azufre (S), silicio (Si), germanio (Ge), aluminio (Al) y boro (B).

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

20 Una cantidad "tópicamente eficaz", "cosméticamente eficaz", "farmacéuticamente eficaz" o "terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de fármaco necesario para efectuar el resultado terapéutico deseado.

"Tópicamente eficaz" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uña, pelo, garra o pezuña produce un resultado farmacológico deseado ya sea localmente en el lugar de la aplicación o sistémicamente como resultado del
25 paso transdérmico de un ingrediente activo en el material.

"Cosméticamente eficaz" se refiere a un material que, cuando se aplica a la piel, uña, pelo, garra o pezuña produce un resultado coméstico deseado localmente en el lugar de la aplicación de un ingrediente activo en el material.

30 El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir 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. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básicas se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Ejemplos
35 de sales de adición básicas farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición ácidas se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición ácidas farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como
40 ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbonico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogensulfúricoamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. Además se incluyen las sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o galactunórico y similares (ver, por ejemplo, Berge y otros,
45 "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen funcionalidades tanto básicas como ácidas que permiten que los compuestos se conviertan ya sea en sales de adición básicas o ácidas.

50 Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferentemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando los compuestos parentales de la manera convencional. La forma parental del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares.

Adicionalmente a las formas de sal, la presente invención proporciona compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos o complejos descritos en la presente experimentan fácilmente cambios químicos
55 bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos se pueden convertir a los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un ambiente *ex vivo*.

60 Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, que incluyen las formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. Generalmente, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente invención y se pretenden que estén dentro del alcance de la presente invención.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden ser radiomarcados con isótopos radioactivos, 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, sean radioactivos o no, se pretende que estén incluidos en el alcance de la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier formulación o medio portador que proporciona el suministro adecuado de una cantidad eficaz de un agente activo como se define en la presente descripción, no interfiera con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que no sea suficientemente tóxico para el hospedero o paciente. Portadores representativos incluyen agua, aceites, tanto vegetal como mineral, bases de crema, bases de loción, bases de ungüento y similares. Estas bases incluyen agentes de suspensión, espesantes, potenciadores de la penetración, y similares. Su formulación es bien conocida para aquellos en la técnica de cosméticos y productos farmacéuticos tópicos. Información adicional referente a los portadores se puede encontrar en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21a Ed., Lippincott, Williams & Wilkins (2005).

Como se describió anteriormente en la presente, "vehículo tópico farmacéuticamente aceptable" y términos equivalentes se refieren a portadores farmacéuticamente aceptables, adecuados para aplicación tópica. Un vehículo líquido o en crema inactivo capaz de suspender o disolver el(os) agente(s) activo(s), y que tiene las propiedades de ser no tóxico y no inflamatorio cuando se aplica en la piel, uña, pelo, garra o pezuña es un ejemplo de un portador tópico farmacéuticamente aceptable. Este término pretende específicamente incluir materiales portadores aprobados para uso en cosméticos de uso tópico también.

El término "aditivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a los conservantes, antioxidantes, fragancias, emulsionantes, colorantes y excipientes conocidos o usados en el campo de la formulación de fármaco y que no interfieran indebidamente con la eficacia de la actividad biológica del agente activo, y que sea suficientemente no tóxico para el hospedero o paciente. Aditivos para formulaciones tópicos 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, no deben causar deterioro en la estabilidad de la composición. Por ejemplo, cargas inertes, anti-irritantes, adherentes, excipientes, fragancias, opacificantes, antioxidantes, agentes gelificantes, estabilizantes, surfactante, emolientes, agentes colorantes, conservantes, agentes de tamponamiento, otros potenciadores de la permeación, y otros componentes convencionales de formulaciones de suministro tópico o transdérmico como se conocen en la técnica.

Los términos "potenciación", "potenciación de la penetración" o "potenciación de la permeación" se refieren a un aumento en la permeabilidad de la piel, uña, pelo, garra o pezuña de un fármaco, para aumentar la velocidad a la que el fármaco penetra a través de la piel, uña, pelo, garra o pezuña. La permeación mejorada efectuada a través del uso de tales potenciadores puede observarse, por ejemplo, midiendo la velocidad de difusión del fármaco a través de la piel, uña, pelo, garra o pezuña animal o humana usando un aparato de celda de difusión. Una celda de difusión se describe por Merritt y otros Diffusion Apparatus for Skin Penetration, *J of Controlled Release*, 1 (1984) págs. 161-162. El término "potenciador de la permeación" o "potenciador de la penetración" se refiere a un agente o una mezcla de agentes, que, sólo o en combinación, actúan para aumentar la permeabilidad de la piel, uña, cabello o pezuña a un fármaco.

El término "excipientes" se conoce convencionalmente como portadores, diluyentes y/o vehículos usados para formular composiciones del fármaco eficaces para el uso deseado.

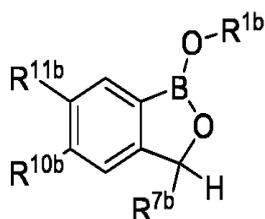
El término "administración tópica" se refiere a la aplicación de un agente farmacéutico en la superficie externa de la piel, uña, pelo, garra o pezuña, tal que el agente atraviesa la superficie externa de la piel, uña, pelo, garra o pezuña y entra en los tejidos subyacentes. La administración tópica incluye la aplicación de la composición en la piel intacta, uña, pelo, garra o pezuña, o una herida discontinua, irritada o abierta de la piel, uña, pelo, garra o pezuña. La administración tópica de un agente farmacéutico puede resultar en una distribución limitada del agente en la piel y los tejidos circundantes o, cuando el agente se retira de la zona de tratamiento por el torrente sanguíneo, puede resultar en la distribución sistémica del agente.

El término "suministro transdérmico" se refiere a la difusión de un agente a través de la barrera de la piel, uña, pelo, garra o pezuña resultante de la administración tópica u otra aplicación de una composición. El estrato córneo actúa como una barrera y pocos agentes farmacéuticos son capaces de penetrar la piel intacta. A diferencia, la epidermis y dermis son permeables para muchos solutos y la absorción de los fármacos, por lo tanto, se produce más fácilmente a través de la piel, uña, pelo, garra o pezuña que se desgasta o de cualquier otra forma se saca del estrato córneo para

exponer la epidermis. El suministro transdérmico incluye la inyección u otro suministro a través de cualquier porción de la piel, uña, pelo, garra o pezuña o membrana de la mucosa y absorción o permeación a través de la porción restante. La absorción a través de la piel intacta, uña, pelo, garra o pezuña se puede mejorar colocando el agente activo en un vehículo aceptable farmacéuticamente adecuado antes de la aplicación a la piel, uña, pelo, garra o pezuña. La administración tópica pasiva puede consistir en aplicar el agente activo directamente al sitio de tratamiento en combinación con emolientes o potenciadores de la penetración. Como se usa en la presente descripción, el suministro transdérmico pretende incluir el suministro mediante la permeación a través o pasando el tegumento, es decir piel, uña, pelo, garra o pezuña.

10 III. Los compuestos

El compuesto de la invención tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (IIb):



(IIb)

25 en donde R^{7b} es un elemento seleccionado de H, metilo, etilo y fenilo. R^{10b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, halógeno, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido. R^{11b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, metilo, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido.

35 En otra modalidad ilustrativa, R^{10b} y R^{11b} son H. En otra modalidad ilustrativa, un elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es H y el otro elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es un elemento seleccionado de halo, metilo, y p-cianofeniloxi. En otra modalidad ilustrativa, R^{1b} es H; R^{7b} es H; R^{10b} es 4-cianofenoxi; y R^{11b} es H.

40 Los compuestos de la invención pueden formar un hidrato con agua, solvatos con alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, y similares; aductos con compuestos amino, tales como amoníaco, metilamina, etilamina, y similares; aductos con ácidos, tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; complejos con etanolamina, quinoleína, aminoácido, y similares.

45 Preparación de pequeñas moléculas que contienen boro

Los siguientes esquemas ilustrativos ilustran métodos de preparación de moléculas que contienen boro de la presente invención. Estos métodos no se limitan a producir los compuestos que se muestran, sino que se pueden usar para preparar una variedad de moléculas tales como los compuestos y complejos descritos en la presente. Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar además por métodos no ilustrados explícitamente en los esquemas pero que se conocen bien por el experto en la técnica. Los compuestos pueden prepararse usando materiales fácilmente disponibles de intermedios conocidos.

50 En los siguientes esquemas, el símbolo X representa bromo o yodo. El símbolo Y es seleccionado de H, alquilo inferior, y arilalquilo. El símbolo Z es seleccionado de H, alquilo, y arilo. El símbolo PG representa un grupo protector. El símbolos A, D, E, G, R^x , R^y , R^z , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} pueden usarse para referirse a los símbolos correspondientes en la Fórmula (IIB).

55 Estrategia de preparación #1

60 En el Esquema 1, Etapa 1 y 2, los compuestos 1 o 2 se convierten en alcohol 3. En la etapa 1, el compuesto 1 se trata con un agente reductor en un disolvente adecuado. Los agentes reductores adecuados incluyen complejos de borano, tales como borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, combinaciones de éstos y similares. Hidruro de aluminio y litio, o borohidruro sódico se pueden usar también como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden usar en cantidades en el intervalo de 0.5 a 5 equivalentes, con relación al compuesto 1 o 2. Los disolventes adecuados incluyen éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, combinaciones de éstos y similares. Las temperaturas de

reacción en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente usado; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 24 h.

5 En la etapa 2, el grupo carbonilo del compuesto 2 se trata con un agente reductor en un disolvente adecuado. Los agentes reductores adecuados incluyen complejos de borano, tales como borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, combinaciones de éstos y similares. Hidruro de aluminio y litio, o borohidruro sódico se pueden usar también como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden usar en cantidades en el intervalo de 0.5 a 5 equivalentes, con relación al compuesto 2. Los disolventes adecuados incluyen alcohol inferior, tales como metanol, etanol, y propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, combinaciones de éstos y similares.
10 Las temperaturas de reacción en el intervalo de 0 °C al punto de ebullición del disolvente usado; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 24 h.

15 En la etapa 3, el grupo hidroxilo del compuesto 3 está protegido con un grupo protector que es estable bajo condiciones neutras o básicas. El grupo protector típicamente se selecciona de metoximetilo, etoxietilo, tetrahidropiran-2-ilo, trimetilsililo, *tert*-butildimetilsililo, tributilsililo, combinaciones de éstos y similares. En el caso de metoximetilo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de clorometil metil éter en presencia de una base. Bases adecuadas incluyen hidruro sódico, *tert*-butóxido potásico, aminas terciarias, tales como diisopropiletilamina, trietilamina, 1,8-diazabicyclo [5,4,0] undec-7-eno, y bases inorgánicas, tales como el hidróxido de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, combinaciones de éstos y similares. Las bases se pueden usarse en cantidades en el
20 intervalo de 1 a 3 equivalentes, en relación con el compuesto 3. Las temperaturas de reacción varían de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 0 y 40 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 48 h.

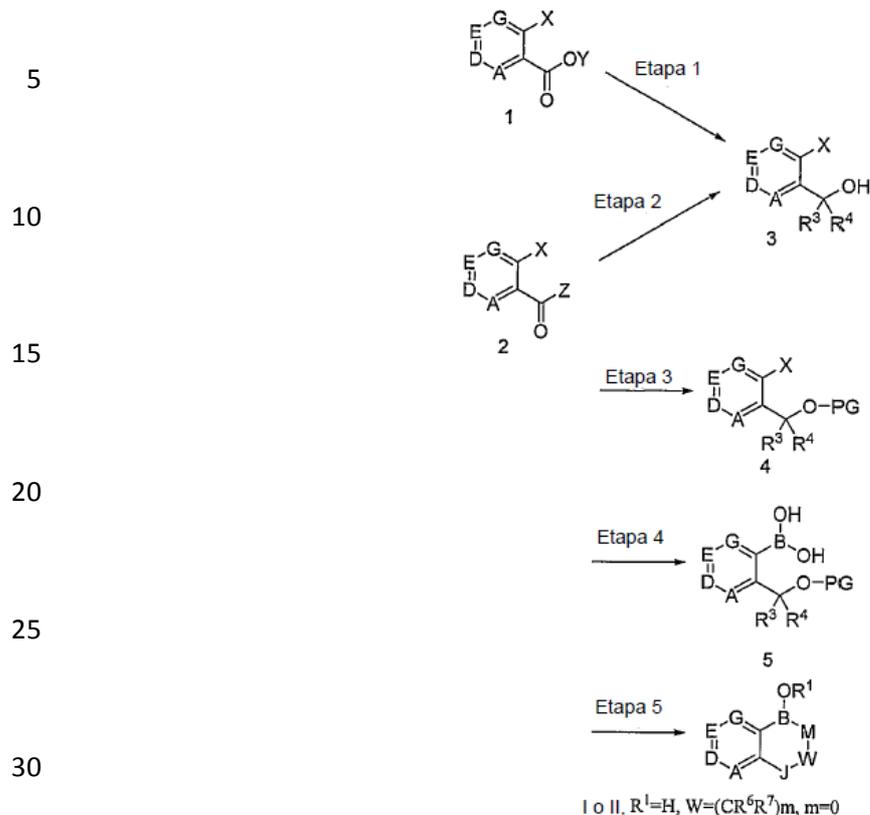
25 En el caso de tetrahidropiran-2-ilo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de 3,4-dihidro-2*H*-pirano en presencia de 1 a 10% en mol del catalizador ácido. Los catalizadores ácidos adecuados incluyen ácido piridinio *p*-toluenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, combinaciones de éstos y similares. Los disolventes adecuados incluyen diclorometano, cloroformo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, benceno y acetonitrilo, combinaciones de éstos y similares. Las temperaturas de reacción están en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 0 y 40 °C, y se completa
30 en 1h a 48 h.

35 En el caso del trialquilsililo, el compuesto 3 se trata con 1 a 3 equivalentes de clorotrialquilsilano 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, y las combinaciones de éstos y similares. Las temperaturas de reacción varían de 0 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 0 y 40 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 48 h.

40 En la etapa 4, el compuesto 4 se convierte en ácido borónico (5) a través de reacción de intercambio del halógeno metálico. El compuesto 4 se trata con 1 a 3 equivalentes de reactivo alquilmetálico con relación al compuesto 4, tales como *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *tert*-butil-litio, o cloruro de isopropilmagnesio seguido por la adición de 1 a 3 equivalentes de borato de trialquilo con relación al compuesto 4, tales 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, combinaciones de éstos y similares. El reactivo alquilmetálico puede añadirse también en la presencia de borato de trialquilo. La adición de butil-litio se lleva a cabo entre -100 y 0 ° C, preferentemente a entre -80 y -40 °C. La
45 adición de cloruro de isopropilmagnesio se lleva a cabo a entre -80 y 40 °C, preferentemente a entre -20 y 30 °C. Después de la adición de borato de trialquilo, la reacción se deja calentar a temperatura ambiente, que es típicamente entre 15 y 30 °C. Cuando se añade el reactivo alquilmetálico en la presencia de borato de trialquilo, la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente después de la adición. Los tiempos de terminación de la reacción se encuentran en el intervalo de 1 a 12 h. El compuesto 5 no puede aislarse y puede usarse para la siguiente etapa sin
50 purificación o en una sola operación.

55 En la etapa 5, el grupo protector del compuesto 5 se elimina bajo condiciones ácidas para dar el compuesto de la invención. Los ácidos adecuados incluyen ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido *p*-toluenosulfónico y similares. Los agentes reductores se pueden usar en cantidades en el intervalo de 0.1 a 20 equivalentes, con relación al compuesto 5. Cuando el grupo protector es trialquilsililo, reactivos básicos, tales como fluoruro de tetrabutilamonio, se pueden usar también. Los disolventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, metanol, etanol, propanol, acetonitrilo, acetona, combinación de éstos y similares. Las temperaturas de reacción se encuentran en el intervalo de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 10 y 40 °C; tiempos de terminación de la reacción en el intervalo de 0.5 a 48 h.
60

Esquema 1



35 *Estrategia de preparación #2*

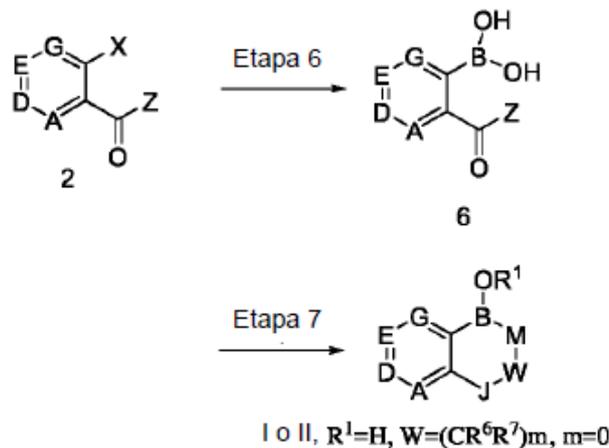
40 En el Esquema 2, Etapa 6, el compuesto 2 se convierte en ácido borónico (6) a través de una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por un metal de transición. El compuesto 2 se trata con 1 a 3 equivalentes de bis(pinacolato)diboro o 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en presencia del catalizador del metal de transición, con el uso del ligando adecuado y la base según sea necesario. Los catalizadores de metales de transición adecuados incluyen acetato de paladio(II), acetoacetonato de paladio(II), tetracis(trifenilfosfina)paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, [1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen] dicloropaladio(II), combinaciones de estos y similares. El catalizador se puede usar en cantidades en el intervalo de 1 a 5% en mol con relación al compuesto 2. Los ligandos adecuados incluyen trifenilfosfina, tri(*o*-tolil)fosfamina, triciclohexilfosfina, combinaciones de estos y similares. El ligando puede usarse en cantidades en el intervalo de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto 2. Las bases adecuadas incluyen carbonato sódico, carbonato potásico, fenóxido de potasio, trietilamina, combinaciones de estos y similares. La base se puede usar en cantidades en el intervalo de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto 2. Los solventes adecuados incluyen *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, tolueno, combinaciones de estos y similares. Las temperaturas de reacción se encuentran en el intervalo de 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 50 y 150 °C; los tiempos de terminación de reacción se encuentran en el intervalo de 1 a 72 h.

55 Pinacol éster se escinde oxidativamente después para dar el compuesto 6. Pinacol éster se trata con peryodato sódico seguido de ácido. Peryodato de sodio puede usarse en cantidades en el intervalo de 2 a 5 equivalentes con relación al compuesto 6. Los solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, acetonitrilo, metanol, etanol, combinaciones de estos y similares. Los ácidos adecuados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico combinaciones de estos y similares. Las temperaturas de reacción varían de 0°C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 0 y 50 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 72 h.

60 En la etapa 7, el grupo carbonilo del compuesto 6 se trata con un agente reductor en un disolvente adecuado para dar un compuesto de la invención. Los agentes reductores adecuados incluyen los complejos de borano, tales como borano-tetrahidrofurano, borano-dimetilsulfuro, combinaciones de éstos y similares. Hidruro de aluminio y litio, o borohidruro sódico se pueden usar también como agentes reductores. Los agentes reductores se pueden usar en

cantidades en el intervalo de 0.5 a 5 equivalentes, con relación al compuesto 6. Los disolventes adecuados incluyen alcohol inferior, tales como metanol, etanol, y propanol, éter dietílico, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y 1,2-dimetoxietano, combinaciones de éstos y similares. Las temperaturas de reacción en el intervalo de 0°C al punto de ebullición del disolvente usado; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 24 h.

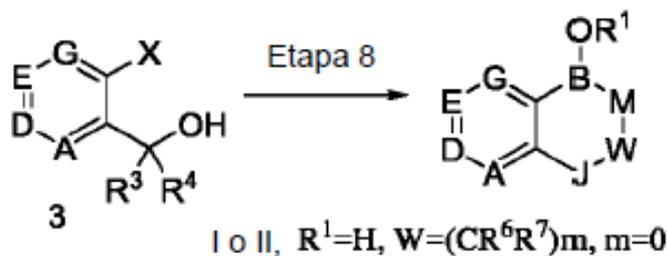
Esquema 2



Estrategia de preparación #3

En el Esquema 3, Etapa 8, los compuestos de la invención se pueden preparar en una etapa a partir del compuesto 3. El compuesto 3 se mezcla con trialquilo borato después se trata con el reactivo alquilmetálico. Reactivos alquilmetálicos adecuados incluyen *n*-butil-litio, *sec*-butil-litio, *terc*-butil-litio, combinaciones de éstos y similares. Boratos de trialquilo adecuados incluyen borato de trimetilo, borato de triisopropilo, borato de tributilo, combinaciones de éstos y similares. La adición de butil-litio se lleva a cabo a entre -100 y 0 °C, preferentemente a entre -80 y -40 °C. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente después de la adición. Los tiempos de terminación de la reacción se encuentran en el intervalo de 1 a 12 h. Peryodato sódico puede usarse en cantidades en el intervalo de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto 3. El reactivo alquilmetálico se puede usar en cantidades en el intervalo de 1 a 2 equivalentes con relación al compuesto 3. Los solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, éter, 1,4-dioxano, 1,2-dimetoxietano, tolueno, hexanos, combinaciones de éstos y similares. Los tiempos de terminación de la reacción oscilan de 1 a 12 h. Alternativamente, una mezcla del compuesto 3 y trialquilo borato se pueden someter a reflujo durante 1 a 3 h y la molécula de alcohol formado después del intercambio de éster se puede destilar antes de la adición del reactivo alquilmetálico.

Esquema 3



Estrategia de preparación #4

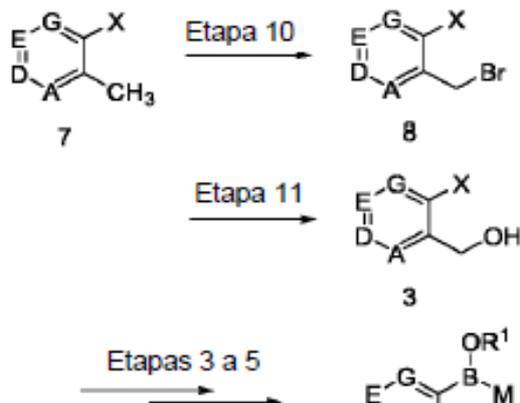
En el Esquema 4, etapa 10, el grupo metilo del compuesto 7 es bromado usando *N*-bromosuccinimida. *N*-bromosuccinimida puede usarse en cantidades en el intervalo de 0.9 a 1.2 equivalentes con relación al compuesto 7.

Los solventes adecuados incluyen tetracloruro de carbono, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, clorobenceno, combinaciones de estos y similares. Las temperaturas de reacción se encuentran en el intervalo de 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 50 y 150 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 12 h.

5 En la etapa 11, el grupo bromometileno del compuesto 8 se convierte en el alcohol bencílico 3. Compuesto 8 se trata con acetato sódico o acetato potásico. Estos acetatos pueden ser utilizados en cantidades que están en intervalo de 1 a 10 equivalentes en relación con el compuesto 8. Los solventes adecuados incluyen tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido, combinaciones de estos y similares. Las temperaturas de reacción se encuentran en el intervalo de 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 50 y 100 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 12 h. El acetato resultante se hidroliza al compuesto 3 en condiciones básicas. Las bases adecuada incluyen hidróxido sódico, hidróxido de litio, hidróxido potásico, combinaciones de estos y similares. La base puede usarse en cantidades en el intervalo de 1 a 5 equivalentes con relación al compuesto 8. Los solventes adecuados incluyen metanol, etanol, tetrahidrofurano, agua, combinaciones de estos y similares. Las temperaturas de reacción se encuentran en el intervalo de 20 °C hasta el punto de ebullición del disolvente usado; preferentemente entre 50 y 100 °C; los tiempos de terminación de la reacción están en el intervalo de 1 a 12 h. Alternativamente, el compuesto 8 se puede convertir directamente en el compuesto 3 bajo condiciones anteriormente similares.

20 Las etapas de 3 a 5 convierten al compuesto 3 en un compuesto de la invención.

Esquema 4



IV. Métodos para inhibir el crecimiento del microorganismo o matar microorganismos

50 La descripción se refiere también a métodos para inhibir el crecimiento de un microorganismo, o matar a un microorganismo, o ambos, que comprende poner en contacto el microorganismo con un compuesto de acuerdo con la invención. Los microorganismos son miembros seleccionados de hongos, levadura, virus, bacteria y parásitos. En otra modalidad ilustrativa, el microorganismo está dentro o en la superficie de un animal. En una modalidad ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado del humano, ganado, ciervo, reno, carnero, abeja de miel, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de indias, gerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, gallinas de guinea, paloma, cisne, y pavo. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un humano.

60 En una modalidad ilustrativa, el microorganismo es un miembro seleccionado de un hongo y una levadura. En otra modalidad ilustrativa, el hongo o levadura es un elemento 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 la clase *Zygomycetes*. En otra modalidad ilustrativa, el hongo o levadura es un elemento

5 seleccionado de *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Blastomyces dermatitidis*, *Candida Albicans* (*C. albicans*, cepas sensibles y resistentes a 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*), *Microsporum audouinii* (*M. audouinii*), *Microsporum canis* (*M. canis*), *Microsporum gypseum* (*M. gypseum*), *Paracoccidioides brasiliensis* y *Phycomycetesspp*, *Trichophyton mentagrophytes* (*T. mentagrophytes*), *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*), *Trichophyton tonsurans* (*T. tonsurans*). En otra modalidad ilustrativa, el hongo o levadura es un elemento seleccionado de *Trichophyton concentricum*, *T. violaceum*, *T. schoenleinii*, *T. verrucosum*, *T. soudanense*, *Microsporum gypseum*, *M. equinum*, *Candida guilliermondii*, *Malassezia globosa*, *M. obtuse*, *M. restricta*, *M. slooffiae*, y *Aspergillus flavus*. En otra modalidad ilustrativa, el hongo o levadura es un elemento seleccionado de dermatofitos, *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton* y hongos tipo levadura.

15 En una modalidad ilustrativa, el microorganismo es una bacteria. En una modalidad ilustrativa, la bacteria es una bacteria gram-positiva. En otra modalidad ilustrativa, la bacteria es una bacteria gram-positiva es un elemento 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 modalidad ilustrativa, la bacteria es una bacteria gram negativa. En otra modalidad ilustrativa, la bacteria gram negativa es un elemento 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 espiroquetas, especies de *Campylobacter*, especies de *Vibrio* y especies de *Helicobacter*. En otra modalidad ilustrativa, la bacteria es un elemento seleccionado de *Propionibacterium acnes*;

20 *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*;

25 *Helicobacter pylori*; *Campylobacter fetus*; *Campylobacter jejuni*; *Vibrio cholera*; *Vibrio parahemolyticus*; *Trepomena pallidum*; *Actinomyces israelis*; *Rickettsia prowazekii*; *Rickettsia rickettsii*; *Chlamydia trachomatis*; *Chlamydia psittaci*; *Brucella abortus*; *Agrobacterium tumefaciens*; y *Francisella tularensis*.

35 En una modalidad ilustrativa, el microorganismo es una bacteria, que es un elemento seleccionado de bacterias ácido-alcohol resistentes, que incluyen especies de *Mycobacterium*; bacilos, que incluyen especies de *Bacillus*, especies de *Corynebacterium* (también *Propionibacterium*) y especies de *Clostridium*; bacterias filamentosas, que incluyen 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 espiroquetas, especies de *Campylobacter*, especies de *Vibrio*; y bacterias intracelulares que incluyen especies de *Rickettsiae* y especies de *Chlamydia*.

45 En una modalidad ilustrativa, el microorganismo es un virus. En una modalidad ilustrativa, el virus es un miembro seleccionado de hepatitis A-B, rinovirus humano, virus de la Fiebre amarilla, coronavirus respiratorio humano, síndrome respiratorio agudo severo (SARS), virus sincitial respiratorio, virus influenza, virus parainfluenza 1-4, virus de inmunodeficiencia humana1 (HIV-1), virus de inmunodeficiencia humana 2 (HIV-2), virus de herpes simplex 1 (HSV-1), virus de herpes simplex 2 (HSV-2), citomegalovirus humano (HCMV), virus de la varicela-zóster, virus Epstein-Barr (EBV), poliovirus, coxsackievirus, echovirus, virus de la rubéola, virus neurodermatrópico, virus de la varicela, papovirus, virus de la rabia, virus dengue, virus West Nile y virus SARS. En otra modalidad ilustrativa, el virus es un elemento seleccionado de *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramyxoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*. En otra modalidad ilustrativa, el virus es un elemento seleccionado de un virus incluido en la siguiente tabla:

Tabla A. Virus

5	Categoría de Virus	Infecciones Humanas Pertinentes
	Virus de ARN	
		Polio
10	<i>Picomaviridae</i>	Hepatitis A humana
		Rhinovirus humano
	<i>Togaviridae y Flaviviridae</i>	<i>Rubéola</i> - sarampión alemán
15		<i>Fiebre amarilla</i>
	<i>Coronaviridae</i>	Coronavirus respiratorio humano (HCV)
		Síndrome respiratorio agudo severo (SAR)
20	<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Lyssavirus</i> - Rabia
	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramyxovirus</i> - Mumps
		<i>Morbillivirus</i> - sarampión
25		<i>Pneumovirus</i> - virus sincitial respiratorio
	<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza A-C
	<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i> - Bunyamwera (BUN)
30		<i>Hantavirus</i> - Hantaan (HTN)
		<i>Nairevirus</i> - fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHF)
35		<i>Flebovirus</i> - Fiebre del jején (SFN)
		<i>Uukuvirus</i> - Uukuniemi (UUK)
		<i>Fiebre del valle Rift</i> (RVFN)
40	<i>Arenaviridae</i>	<i>Junin</i> - Fiebre hemorrágica argentina
		<i>Machupo</i> - Fiebre hemorrágica boliviana
		<i>Lassa</i> - Fiebre de Lassa
45		<i>LCM</i> -coriomeningitislinfocítica aséptica
50		

5	Reoviridae	<i>Rotovirus</i>
		<i>Reovirus</i>
		<i>Orbivirus</i>
10	Retroviridae	<i>Virus de inmunodeficiencia humana1 (HIV-1)</i>
		<i>Virus de inmunodeficiencia humana2 (HIV-2)</i>
		<i>Virus de la inmunodeficiencia simia (SIV)</i>
	Virus de ADN	
15	<i>Papovaviridae</i>	Virus pediátrico que reside en riñón
	<i>Adenoviridae</i>	Distrés respiratorio humano y algún ojo profundamente arraigado
	Categoría de Virus	Infecciones Humanas Pertinentes
20		infecciones
	<i>Parvoviridae</i>	Distrés gastrointestinal humano (virus Norwalk)
25	<i>Herpesviridae</i>	Virus del Herpes simplex 1 (HSV-1)
		Virus del Herpes simplex 2 (HSV-2)
		citomegalovirus humano (HCMV)
		Virus varicela-zóster (VZV)
30		Virus de Epstein-Barr (EBV)
		Virus del herpes humano 6 (HHV6)
	<i>Poxviridae</i>	Orthopoxvirus es sub-género de la viruela
35	<i>Hepadnaviridae</i>	Virus de la hepatitis B (HBV)
		Virus de la hepatitis C (HCV)

40 En otra modalidad ilustrativa, el microorganismo es un parásito. En una modalidad ilustrativa, el parásito es un elemento 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*.

45 *V. Métodos para tratar o prevenir infecciones*

50 La descripción se refiere también a métodos para tratar o prevenir una infección, o ambos. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para tratar o prevenir dicha infección. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado del humano, ganado, ciervo, reno, carnero, abeja de miel, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de indias, gerbo, conejo, gato, camello, yak, elefante, avestruz, nutria, pollo, pato, ganso, gallinas de guinea, paloma, cisne, y pavo. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un humano. En otra modalidad ilustrativa, el animal es un miembro seleccionado de un humano, ganado, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de indias, gerbo, conejo, gato, pollo y pavo. En otra modalidad ilustrativa, la infección es un miembro seleccionado de una infección sistémica, una infección cutánea, y una infección ungueal o periungueal.

60 *V.a) Métodos para tratar o prevenir infecciones ungueales y/o periungueales*

La descripción se refiere también a métodos para tratar o prevenir una infección ungueal y/o periungueal. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, suficiente para tratar

o prevenir dicha infección. En otra modalidad ilustrativa, el método incluye administrar el compuesto de la invención en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, uña, pelo, pezuña, garra y la piel alrededor de la uña, pelo, pezuña y garra.

5 V. a) 1) *Onicomycosis*

La onicomycosis es una enfermedad de las uñas causada por la levadura, dermatofitos, u otros mohos, y representa aproximadamente el 50% de todos los trastornos de las uñas. La infección de la uña del pie responde por aproximadamente el 80% de la incidencia de onicomycosis, mientras que las uñas de los dedos se afectan en aproximadamente el 20% de los casos. Los dermatofitos son la causa más frecuente de invasión en la placa de la uña, particularmente en la onicomycosis de la uña del pie. La onicomycosis causada por un dermatofito se denomina *Tinea unguium*. *Trichophyton rubrum* es, considerablemente, el dermatofito más frecuentemente aislado, seguido de *T. mentagrophytes*. La onicomycosis distal subungueal es la presentación más común de tinea unguium, con el principal sitio de entrada a través del hiponiquio (la epidermis engrosada por debajo del extremo distal libre de una uña) que progresa en el tiempo para involucrar el lecho de la uña y la placa de la uña. La decoloración, onicolisis, y acumulación de restos subungueales y distrofia de la placa de la uña caracterizan la enfermedad. La enfermedad afecta negativamente la calidad de vida de sus víctimas, con afecciones en el sujeto en el intervalo desde uñas feas y malestar con el calzado, hasta complicaciones más graves, que incluyen infecciones bacterianas secundarias.

20 Se conocen muchos métodos para el tratamiento de las infecciones fúngicas, que incluyen el uso oral y tópico de antibióticos (por ejemplo, nistatina y anfotericina B), agentes antifúngicos imidazólicos tales como miconazol, clotrimazol, fluconazol, econazol y sulconazol, y agentes fúngicos no imidazólicos tales como los derivados de la alilamina, terbinafina y naftifina, y la butenafina bencilamina.

25 Sin embargo, la onicomycosis ha demostrado ser resistente a la mayoría de los tratamientos. Infecciones fúngicas de la uña residen en una zona de difícil acceso por los fármacos de tratamiento tópico y antifúngicos convencionales que no pueden penetrar fácilmente la placa de la uña para llegar a los sitios de infección bajo la uña. Por lo tanto, la onicomycosis se ha tratado tradicionalmente con administración oral de fármacos anti-fúngicos; sin embargo, claramente esto no es deseable debido al potencial de efectos secundarios de tales fármacos, particularmente los causados por los fármacos anti-fúngicos más potentes tales como itraconazol y ketoconazol. Un método alternativo de tratamiento de la onicomycosis es mediante la eliminación de la uña antes del tratamiento con un agente anti-fúngico tópicamente activo; tal método de tratamiento es igualmente no deseable. Los agentes antimicóticos sistémicos requieren el uso prolongado y tienen el potencial de efectos secundarios significativos. Los agentes tópicos han sido generalmente de poco beneficio, principalmente debido a la escasa penetración de los agentes antifúngicos dentro y a través de la masa de la uña.

35 En una modalidad ilustrativa, la descripción se refiere también a métodos para tratar o prevenir la onicomycosis. El método incluye administrar al animal una cantidad terapéuticamente eficaz de una formulación farmacéutica de la invención, suficiente para tratar o prevenir la onicomycosis. En otra modalidad ilustrativa, el método incluye administrar la formulación farmacéutica de la invención en un sitio que es un miembro seleccionado de la piel, uña, pelo, pezuña, garra y la piel alrededor de la uña, pelo, pezuña y garra. En otra modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (IIb). En otra modalidad ilustrativa, R^{10b} y R^{11b} son H. En otra modalidad ilustrativa, un elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es H y el otro elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es un elemento seleccionado de halo, metilo, y p-cianofeniloxi.

45 V.a) 2) *Otras infecciones ungueales y periungueales*

En una modalidad ilustrativa, la descripción se refiere también a métodos para tratar o prevenir una infección ungueal o periungueal en un mamífero. Este método comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, tratando o previniendo de ese modo la infección ungueal o periungueal. En una modalidad ilustrativa, la infección ungueal o periungueal es un miembro seleccionado de: clorioniquia, paroniquia, erisipeloide, onicorrexis, gonorrea, granuloma de piscina, larva migrans, lepra, nódulo de Orf, nódulo de ordeñadores, panadizo herpético, perionixis aguda bacteriana, perionixis crónica, esporotricosis, sífilis, tuberculosis verrucosa cutis, tularemia, tungiasis, verrugas peri- y subungueales, zona, distrofia de la uña (traquioniquia), y enfermedades dermatológicas con un efecto en las uñas, tales como psoriasis, psoriasis pustulosa, alopecia aerata, paraqueratosis pustulosa, dermatosis de contacto, síndrome de Reiter, dermatitis acral soriasiforme, liquen plano, atrofia idiopática en las uñas, liquen nítido, liquen estriado, nevus epidérmico verrugoso inflamatorio lineal (ILVEN), alopecia, pénfigo, penfigoide ampollar, epidermólisis ampollosa adquirida, enfermedad de Darier, pitiriasis rubra pilaris, queratodermia palmoplantar, eczema de contacto, eritema polimorfo, sarna, síndrome de Bazex, esclerodermia sistémica, lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso crónico, dermatomiosito.

Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la invención útiles para las aplicaciones ungueales y periungueales

encuentran aplicación también en el campo de la cosmética, particularmente para el tratamiento de las irregularidades de las uñas, coiloniquias, líneas de Beau, rugosidad longitudinal, uñas encarnadas.

5 En una modalidad ilustrativa, la infección es de la piel, uña, pelo, garra o pezuña, pelo, oído y ojo y es un miembro seleccionado de Esporotricosis, Queratitis micótica, Oculomicosis de extensión, Oculomicosis endógena, Lobomicosis, Micetoma, Piedra, Pitiriasis versicolor, Tinea corporis, Tinea cruris, Tinea pedis, Tinea barbae, Tinea capitis, Tinea nigra, Otomicosis, Tinea favosa, Cromomicosis y Tinea imbricata.

10 *V. b) Métodos para tratar Enfermedades Sistémicas*

La descripción proporciona además métodos para tratar una enfermedad sistémica. El método implica poner en contacto un animal con un compuesto de la invención. El método de entrega para el tratamiento de enfermedades sistémicas puede ser oral, intravenoso o transdérmico.

15 En una modalidad ilustrativa, la infección es sistémica y es un elemento seleccionado de candidiasis, aspergilosis, coccidioidomicosis, criptococcosis, histoplasmosis, blastomicosis, paracoccidioidomicosis, zigomicosis, phaeohyphomycosis y rinosporidiosis.

20 *V. c) Métodos para Tratar Enfermedades que implican Virus*

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

25 *V. d) Métodos para Tratar Enfermedades que Implican Parásitos*

30 Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades tanto de animales como seres humanos, que implican parásitos. En una modalidad 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 de la Uña

35 Se cree que la pobre penetración del agente activo a través de la placa de la pezuña o uña y/o unión excesiva a la queratina, (la proteína principal en las uñas y pelo) son los motivos de la pobre eficacia de 8% de ciclopirox p/p en la laca comercial y otros tratamientos tópicos que han fracasado en los ensayos clínicos. En los casos leves de la onicomycosis, los hongos patógenos residen en la placa de la uña solamente. En los casos moderados a severos los hongos patógenos establecen una presencia en la placa de la uña y en el lecho de la uña. Si la infección se borra de la placa de la uña, pero no desde el lecho de la uña, el hongo patógeno puede volver a infectar a la placa de la uña. Por lo tanto, para tratar con eficacia la onicomycosis, la infección se debe eliminar de la placa de la uña y el lecho de la uña. Para hacer esto, el agente activo debe penetrar y difundir sustancialmente por toda la placa de la uña y lecho de la uña.

45 Se cree que para que un agente activo sea eficaz una vez difundido por toda el área infectada, debe estar biodisponible al patógeno fúngico y no puede ser tan herméticamente y/o preferentemente unido a la queratina que el fármaco se vuelve inactivo.

50 Una comprensión de la morfología de la placa de la uña sugiere ciertas propiedades fisicoquímicas de un agente activo que facilite la penetración de la placa de la uña. Las propiedades fisicoquímicas deseadas se describen en todo momento. Los compuestos probados de la presente invención son capaces de penetrar la placa de la uña y además fueron activos contra *Trichophyton rubrum* y *ymentangrophytes* y otras especies. Adicionalmente, los compuestos probados son además activos contra *Trachophyton rubrum* en presencia de 5% de queratina en polvo.

55 La descripción se refiere además a métodos de suministro de un compuesto de la capa dorsal de la placa de la uña al lecho de la uña. Este método comprende poner en contacto la célula con un compuesto capaz de penetrar en la placa de la uña, bajo condiciones suficientes para penetrar la uña. El compuesto tiene un peso molecular de entre aproximadamente 100 y aproximadamente 200 Da. El compuesto tiene además un valor de log P de entre aproximadamente 1.0 y aproximadamente 2.6. El compuesto, tiene además, una solubilidad en agua aproximadamente entre 0.1 mg/ml y 1 g/mL octanol/agua saturada, suministrando por lo tanto dicho compuesto.

60 En una modalidad preferida, las propiedades fisicoquímicas del compuesto de la invención, descrito por cantidades predictivas para la migración del compuesto a través de la lámina de la uña, que incluyen, pero sin limitarse a, peso

molecular, log P y la solubilidad en agua, y similares, son eficaces para proporcionar la penetración sustancial de la placa de la uña.

5 Los compuestos con un peso molecular de menos de 200 Da penetran en la placa de la uña de una manera superior al tratamiento disponible comercialmente para la onicomiosis. En una modalidad de la presente invención, el compuesto tiene un peso molecular de entre 130 y 200. En otra modalidad de esta invención, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 140 a aproximadamente 200 Da. En otra modalidad de esta invención, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 170 a aproximadamente 200 Da. En otra modalidad de esta invención, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 155 a aproximadamente 190 Da. En otra modalidad de esta invención, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 165 a aproximadamente 185 Da. En otra modalidad de esta invención, el compuesto tiene un peso molecular de aproximadamente 145 a aproximadamente 170 Da. Aun en otra modalidad, el peso molecular es 151.93 o 168.39 Da.

15 En una modalidad de la presente invención el compuesto tiene un valor de Log P de entre aproximadamente -3.5 a aproximadamente 2.5. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente -1.0 a aproximadamente 2.5. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente -1.0 a aproximadamente 2.0. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente -0.5 a aproximadamente 2.5. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente -0.5 a aproximadamente 1.5. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5. En otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de aproximadamente 1.0 a aproximadamente 2.5. Aun en otra modalidad ilustrativa, el compuesto tiene un valor de Log P de 1.9 o 2.3.

20 Se contemplan además en la presente invención un compuesto con valor de Log P menos de 2.5, con un peso molecular menos de 200 Da, que es capaz aun de penetrar la placa de la uña.

25 En una modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua entre aproximadamente 0.1 mg/mL a 1 g/mL en agua saturada de octanol. En una modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de entre 0.1 mg/mL y 100 mg/mL. En otra modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.1 mg/mL y 10 mg/mL. En otra modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 0.1 mg/mL y 1 mg/mL. En otra modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 5 mg/mL y 1 g/mL. En otra modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 10 mg/mL y 500 g/mL. En otra modalidad de la presente invención el compuesto tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 80 mg/mL y 250 mg/mL.

35 En una modalidad ilustrativa, la presente invención proporciona un compuesto con un valor de Log P seleccionado de un intervalo anterior, con un peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, que es capaz aun de penetrar la placa de la uña.

40 En una modalidad ilustrativa, la presente invención proporciona un compuesto con un peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que es capaz aun de penetrar la placa de la uña.

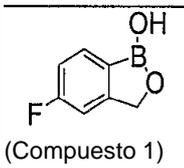
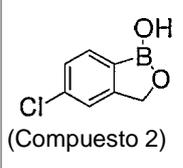
45 En una modalidad ilustrativa, la presente invención proporciona compuestos con un log P seleccionado de un intervalo anterior, con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que es capaz aun de penetrar la placa de la uña.

50 En una modalidad ilustrativa, la presente invención proporciona compuestos con un peso molecular seleccionado de un intervalo anterior, con un log P seleccionado de un intervalo anterior, y con una solubilidad en agua seleccionada de un intervalo anterior, que es capaz aun de penetrar la placa de la uña.

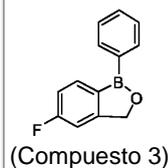
55 La penetración de la uña por el ingrediente activo puede efectuarse por la polaridad de la formulación. Sin embargo, la polaridad de la formulación no se espera que tenga tanta influencia en la penetración de la uña como algunos de los otros factores, tales como el peso molecular o el log P del ingrediente activo. La presencia de agentes potenciadores de la penetración en la formulación es probable que aumente la penetración del agente activo en comparación con formulaciones similares que no contienen el agente potenciador de la penetración

Algunos ejemplos de moléculas con propiedades fisicoquímicas óptimas se dan en la tabla más abajo.

60

5	Estructura:	 (Compuesto 1)	 (Compuesto 2)
10	Fórmula:	C ₇ H ₆ BFO ₂	C ₇ H ₆ BClO ₂
	Peso molecular (Da):	151.93	168.39
15	Unión a proteínas plasmáticas (%):	66	83
	LogP:	1.9	2.3
	Solubilidad en agua (µg/mL):	>100	>100

20 El compuesto 3 más abajo es un ejemplo de un compuesto similar en peso molecular a ciclopirox, y como ciclopirox, penetra mal en la placa de la uña.

25	Estructura:	 (Compuesto 3)
30	Fórmula:	C ₁₃ H ₁₀ BFO
35	Peso molecular (Da):	212.03
	Unión a proteínas plasmáticas (%):	100
40	cLogP:	3.55
	Solubilidad en agua (µg/mL):	no determinado

45 En una modalidad preferida, las formulaciones tópicas que incluyen un compuesto de la invención descrito estructuralmente anteriormente tiene un peso molecular total de menos de 200 Da, tiene un Log P de menos de 2.5, y una concentración mínima inhibidora contra *Trichophyton rubrum* que está sustancialmente sin cambios en presencia de 5% de queratina.

50 Esta descripción se refiere además a métodos para tratar una infección viral mediada al menos en parte por dermatofitos, especies *Trichophyton*, *Microsporum* o *Epidermophyton*, o un hongo tipo levadura que incluyen especies de *Candida*, en mamíferos, cuyos métodos comprenden administrar a un mamífero, que ha sido diagnosticado con dicha infección viral o 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 descripción o mezclas de uno o más de tales compuestos. En una modalidad, la infección es la onicomiosis.

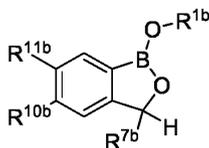
Los compuestos contemplados por la presente invención pueden tener actividad antifúngica de amplio espectro y, como tal, pueden ser candidatos para el uso contra otras infecciones fúngicas cutáneas.

60 Los métodos proporcionados por la descripción son útiles en la penetración de las uñas y pezuñas, así como el tratamiento de afecciones ungueales y periungueales.

VII. Formulaciones farmacéuticas

En otro aspecto, la invención es una formulación farmacéutica que incluye: (a) un excipiente farmacéuticamente aceptable; y (b) un compuesto de la invención.

5 La formulación farmacéutica de la invención tiene un compuesto con una estructura de acuerdo con la Fórmula (IIb):



(IIb)

10 en donde R^{7b} es un elemento seleccionado de H, metilo, etilo y fenilo. R^{10b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, halógeno, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido. R^{11b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, metilo, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido.

15 En otra modalidad ilustrativa, R^{10b} y R^{11b} son H. En otra modalidad ilustrativa, un elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es H y el otro elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es un elemento seleccionado de halo, metilo, y p-cianofeniloxi. En otra modalidad ilustrativa, R^{1b} es H; R^{7b} es H; R^{10b} es 4-cianofenoxi; y R^{11b} es H.

20 Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden tener una variedad de formas adaptadas a la ruta de administración escogida. Aquellos con experiencia en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden emplearse para preparar formulaciones farmacéuticas no tóxicas que incorporan los compuestos descritos en la presente descripción. Aquellos con experiencia en la materia reconocerán una amplia variedad de disolventes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que pueden usarse para preparar solvatos de los compuestos de la invención, tales como agua, etanol, propilenglicol, aceite mineral, aceite vegetal y dimetilsulfóxido (DMSO).

25 Las composiciones de la invención pueden administrarse por vía oral, en forma tópica, parenteral, por inhalación o aerosol o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Se entiende además que el mejor método de administración puede ser una combinación de métodos. La administración oral en forma de una píldora, cápsula, elixir jarabe, pastilla para chupar, trociscos, o similares es particularmente preferida. El término parenteral como se usa en la presente incluye inyecciones subcutáneas, intradérmicas, intravasculares (por ejemplo, intravenosas), intramusculares, espinales, inyección intratecal o inyección similar o técnicas de infusión.

30 Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención están preferentemente en una forma adecuada para usar por vía oral, por ejemplo, como tabletas, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o aceitosas, polvos o gránulos dispersables, emulsión, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires.

35 Las composiciones destinadas para usar por vía oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de las formulaciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste de agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes para proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Las tabletas pueden contener el ingrediente activo en mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de tabletas. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato cálcico, carbonato sódico, lactosa, fosfato cálcico o fosfato sódico; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Las tabletas pueden ser no recubiertas o recubiertas por técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retraso del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

40 Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina duras en donde el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfato cálcico o caolín, como cápsulas de gelatina blandas en donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio aceite, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

5 Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidropropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; y
 10 agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de origen 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, heptadecaetilenooxicetanol, 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 del óxido de etileno con ésteres parciales derivados
 15 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 etil, o n-propil p-hidroxibenzoato, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes, y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

20 Las suspensiones oleosas pueden formularse mediante la suspensión de los ingredientes activos en un aceites vegetales, por ejemplo aceite de aráquis, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de nuez de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes, tales como los mencionados anteriormente, y los agentes aromatizantes se pueden añadir para proporcionar preparaciones orales agradable al paladar. Estas composiciones pueden conservarse por la adición de un anti-oxidante tal como ácido ascórbico.

25 Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa por la adición de agua proporcionan el ingrediente activo en una mezcla con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión se ilustran por aquellos ya mencionados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, los agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

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

40 Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes endulzantes, por ejemplo glicerina, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones pueden contener además un demulcente, un conservante, y agentes saborizantes y colorantes. Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la materia usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados, los cuales se mencionaron anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para la vía parenteral, por ejemplo, como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, solución de Ringer, y solución de cloruro de sodio isotónica. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Para este propósito cualquier aceite fijo suave se puede emplear incluyendo los mono- o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de los inyectables.

50 La composición de la invención se puede administrar además en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse al mezclar el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a 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 glicoles de polietileno.

55 Alternativamente, las composiciones pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y concentración usada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. De manera favorable, los adyuvantes tales como anestésicos locales, agentes conservantes y tampones pueden estar disueltos en el vehículo.

60 Para la administración a los animales no humanos, la composición que contiene el compuesto terapéutico puede añadirse a alimentos o agua para beber del animal. Además, sería conveniente formular estos productos de alimento o agua para beber del animal de manera que el animal tome una cantidad adecuada del compuesto con su dieta. Será más conveniente presentar el compuesto en una composición como una premezcla para la adición al alimento o agua para beber. La composición puede añadirse además como un suplemento del alimento o bebida para los seres humanos.

5 Los niveles de dosificación del orden de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 250 mg por kilogramo de peso corporal por día y con mayor preferencia de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg por kilogramo de peso corporal por día, son útiles en el tratamiento de las afecciones indicadas anteriormente. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales transportadores para producir una única forma de dosificación puede variar en dependencia de la afección que se trata y el modo particular de administración. Las formas unitarias de dosificación contendrán generalmente entre aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg de un ingrediente activo.

10 La frecuencia de dosificación puede variar además dependiendo del compuesto usado y 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 dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos y la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia.

15 Los compuestos preferidos de la invención tendrán propiedades farmacológicas deseables que incluyen, sin limitarse a, la biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y deseables vida media in vitro e in vivo. La penetración de la barrera hematoencefálica de los compuestos usados para tratar trastornos del CNS es necesaria, mientras que frecuentemente se prefieren niveles bajos en el cerebro de los compuestos usados para tratar trastornos periféricos.

20 Los ensayos pueden usarse para predecir esas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, que incluyen monocapas de células Caco-2. La toxicidad a los hepatocitos cultivados puede usarse para predecir la toxicidad del compuesto. La penetración de la barrera hematoencefálica de un compuesto en humanos puede predecirse a partir de los niveles del compuesto en el cerebro de animales de laboratorio que reciben el compuesto intravenosamente.

25 La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión de Oravcova, y otros (Journal of Chromatography B (1996) volumen 677, páginas 1-27).

30 La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. La vida media in vitro de los compuestos puede predecirse a partir de ensayos de vida media microsomal como se describe por Kuhnz and Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

35 La cantidad de la composición requerida para usar en el tratamiento variará no solamente con el compuesto particular seleccionado sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se trata y la edad y afección del paciente y será finalmente a discreción del médico o clínico.

40 VII. a) Formulaciones tópicas

45 En una modalidad preferida, los métodos de la descripción se pueden usar empleado a través de la aplicación tópica de los compuestos descritos en el presente

50 Las composiciones de la presente invención comprende vehículos de fluidos o semi-sólidos que pueden incluir pero sin limitarse a polímeros, espesantes, amortiguadores, neutralizantes, agentes quelantes, conservantes, agentes surfactantes o emulsionantes, antioxidantes, ceras o aceites, emolientes, filtros solares, y un disolvente o sistema de disolvente mezclado. El disolvente o sistema de disolvente mixto es importante para la formación, ya que es el principal responsable de disolver el fármaco. El mejor disolvente o sistemas de disolventes mixtos son capaces además de mantener niveles clínicamente relevantes del fármaco en solución a pesar de la adición de un disolvente malo a la formulación. Las composiciones tópicas útiles en la invención expuesta se pueden hacer en una amplia variedad de tipos de productos. Estos incluyen, pero sin limitarse a, lociones, cremas, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, pastas, espumas, mousses, y limpiadores. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas de portadores, que incluyen, pero sin limitarse a partículas, nanopartículas y liposomas. Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes, tal como polivinil pirrolidona reticulado, agar o ácido algínico o una sal de estos tal como alginato de sodio. Las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, arriba. La formulación puede seleccionarse para maximizar el suministro a un sitio objetivo deseado en el cuerpo.

60 Las lociones, que son preparaciones que son para ser aplicadas a la piel, uñas, pelo, superficie de la garra o pezuña sin fricción, son preparaciones típicamente líquidas o semi-líquidas en las que se dispersa el sólido finamente dividido, ceroso, o líquido. Las lociones típicamente contienen agentes de suspensión para producir mejores dispersiones así

como compuestos útiles para localizar y mantener el agente activo en contacto con la piel, uñas, pelo, garra o pezuña, por ejemplo, metilcelulosa, sodio carboximetil-celulosa, o similares.

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

10 Las formulaciones de gel también pueden usarse en conexión con la presente invención. Como será apreciado por aquellos que trabajan en el campo de la formulación de fármaco tópico, los geles son semisólidos. Los geles monofásicos contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme en todo el líquido portador, que es típicamente acuoso, pero puede además ser un disolvente o mezcla de disolventes.

15 Los ungüentos, que son preparaciones semisólidas, se basan típicamente en petrolato u otros derivados del petróleo. Como se apreciará por el técnico con experiencia de forma ordinaria, la base específica del ungüento que se usa es una que se proporciona para el suministro óptimo del agente activo elegido para una formulación dada, y, preferentemente, proporciona otras características deseadas, así, por ejemplo, emolencia o similares. Como con otros portadores o vehículos, una base de ungüento debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante. Como se explica en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19o. Ed. (Easton, Pa.: Mack Publishing Co., 1995), en las páginas 20 1399-1404, las bases de ungüento pueden agruparse en cuatro clases: bases oleaginosas; bases emulsificables; bases en emulsión; y bases solubles en agua. Las bases oleaginosas de ungüentos incluyen, por ejemplo, aceites vegetales, grasas obtenidas de animales, e hidrocarburos semisólidos obtenidos del petróleo. Las bases emulsificables de ungüento, se conoce además como bases de ungüentos absorbentes, contienen poco o nada de agua e incluyen, por ejemplo, sulfato de hidroxistearina, lanolina anhidra y petrolato hidrofílico. Las bases en emulsión de ungüentos son ya sea emulsiones agua-en-aceite (W/O) o emulsiones aceite-en-agua (OW), e incluyen, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lanolina y ácido esteárico. Las bases de ungüentos solubles en agua preferidas se preparan a partir de polietilenglicoles de peso molecular variable; de nuevo, se puede hacer referencia a Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra, para información adicional.

25 Las formulaciones útiles de la invención abarcan además aerosoles. Los aerosoles generalmente proporcionan el agente activo en una solución acuosa y/o alcohólica que puede ser empañado sobre la piel, uñas, pelo, garra o pezuña para el suministro. Tales aerosoles incluyen las formuladas para proporcionar la concentración de la solución de agente activo en el sitio de administración a continuación del suministro, por ejemplo, la solución de aerosol puede estar compuesta principalmente de alcohol u otro líquido volátil como en el que puede disolverse el fármaco o agente activo. Tras la entrega a la piel, uñas, pelo, garra o pezuña, el portador se evapora, dejando el agente activo concentrado en el sitio de la administración.

30 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además portadores en fase sólida o gel adecuados. Ejemplos de tales portadores incluyen sin limitarse a carbonato de calcio, fosfato de calcio, varios azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

35 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además un emulsionante adecuado que se refiere a un agente que mejora o facilita la mezcla y la suspensión de aceite-en-agua o agua-en-aceite. El agente emulsionante usado en la presente puede consistir en un solo agente emulsionante o puede ser un surfactante no iónico, aniónico, catiónico o anfótero o mezcla de dos o más de tales agentes surfactantes; preferidos para el uso en la presente descripción son emulsionantes no iónicos o aniónicos. Tales agentes surfactantes se describen en "McCutcheon's Detergent and Emulsifiers," Edición de norteamericana, 1980 Annual published by the McCutcheon Division, MC Publishing Company, 175 Rock Road, Glen Rock, N.J. 07452, EE.UU.

40 Preferidos para usar en la presente descripción son los alcoholes de alto peso molecular como alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsificante, 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), lauril éter de polioxietileno (BRIJ 30), estearil éter de polioxietileno (2) (BRIJ 72), estearil éter de polioxietileno (21) (BRIJ 721), monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), monoestearato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 60), monooleato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 80), monolaurato de polioxietileno sorbitán (TWEEN 20) y oleato de sodio. El colesterol y derivados de colesterol pueden emplearse además en emulsiones usadas de forma externa y promover emulsiones w/o.

45 Agentes emulsionantes no iónicos especialmente adecuados son aquellos con balances hidrófilo-lipófilo (HLB) de

aproximadamente 3 a 6 para sistema w/o y de 8 a 18 para sistema o/w como se determina por el método descrito por Paul L. Lindner en "Emulsions and Emulsion", editado por Kenneth Lissant, publicado por Dekker, Nueva York, N.Y., 1974, páginas 188-190. Son más preferidos para uso en la presente uno o más surfactantes no iónicos que producen un sistema que tiene HLB de aproximadamente 8 a aproximadamente 18.

Ejemplos de tales emulsionantes no iónicos incluyen sin limitarse a "BRIJ 72", el nombre comercial para un polioxietileno (2) éter estearílico que tiene un HLB de 4,9; "BRIJ 721", el nombre comercial para un polioxietileno (21) éter estearílico que tiene un HLB de 15,5, "Brij 30", el nombre comercial de polioxietileno lauril éter que tiene un HLB de 9.7; "Polawax", el nombre comercial de cera emulsionante que tiene un HLB de 8.0; "Span 60", el nombre comercial para monoestearato de sorbitán que tiene un HLB de 4.7; "Crodesta F-160", el nombre comercial de estearato de sacarosa " que tiene un HLB de 14.5. Todos estos materiales están disponibles de 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 cantidad de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5% en peso, preferentemente de 0.5 a 2.0%, con mayor preferencia 1.0% o 1.8%. Preferentemente, el agente emulsionante comprende una mezcla de steareth 21 (a aproximadamente 1.8%) y estearth 2 (a aproximadamente 1.0%).

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además emolientes adecuados. Los emolientes son materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel, uñas, pelo, garra o pezuña. Los emolientes útiles incluyen, pero sin limitarse a, alcohol cetílico, miristato de isopropilo, alcohol estearílico, y similares. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y pueden ser usados en la presente. Ver por ejemplo, Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2a Edición, Vol. 1, págs. 32-43 (1972), y patente de EE.UU. núm. 4,919,934, de Deckner y otros, concedida el 24 de abril de 1990. Estos materiales están disponibles de 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%, preferentemente de 0.1 a aproximadamente 3.0, con mayor preferencia 0.5, 1.0, o 2.5 % en peso. Preferentemente, el emoliente es una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una relación 1/5/2. Preferentemente el emoliente puede ser además una mezcla de alcohol cetílico, miristato de isopropilo y alcohol estearílico en una relación 1/2.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además antioxidantes adecuados, sustancias conocidas para inhibir la oxidación. Los antioxidantes adecuados para su uso de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitarse a, hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato cálcico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-*terc*-butilfenol, ácido eritórbico, goma guaiac, galato de propilo, ácido tioldipropiónico, tioldipropionato de dilaurilo, *terc*-butilhidroquinona y tocoferoles como vitamina E, y similares, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de esos compuestos. Preferentemente, el antioxidante es hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de propilo, ácido ascórbico, sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de estos, o mezclas de estos. Con la máxima preferencia, el antioxidante es hidroxitolueno butilado. Estos materiales están disponibles de Ruger Chemical Co, (Irvington, NJ).

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un antioxidante, la cantidad total de antioxidante presente es de aproximadamente 0.001 a 0.5 % en peso, preferentemente de 0.05 a aproximadamente 0.5% en peso, con mayor preferencia 0.1 %.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además conservantes adecuados. Los conservantes son compuestos añadidos a una formulación farmacéutica para actuar como un agente anti-microbiano. Entre los conservantes conocidos en la técnica como efectivos y aceptables en formulaciones parenterales son cloruro de benzalconio, bencetonio, clorohexidina, fenol, m-cresol, alcohol bencilico, metilparabeno, propilparabeno, clorobutanol, o-cresol, p-cresol, clorocresol, nitrato fenilmercurico, timerosal, ácido benzoico, y varias mezclas de estos. Ver, por ejemplo, Wallhausser, K.-H., Develop. Biol. Standard, 24:9-28 (1974) (S. Krager, Basel). Preferentemente, el conservante se selecciona de metilparabeno, propilparabeno y mezclas de estos. Estos materiales están disponibles de Inolex Chemical Co (Filadelfia, PA) o Spectrum Chemicals.

Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un conservante, la cantidad total de conservante presente es de aproximadamente 0.01 a aproximadamente 0.5% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.1 a 0.5 % en peso, con mayor preferencia de aproximadamente 0.03 a aproximadamente 0.15. Preferentemente, el conservante es una mezcla de metilparabeno y propilparabeno en una relación 5/1. Cuando se usa el alcohol como un conservante, la cantidad es por lo general 15 a 20%.

Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además agentes quelantes adecuados para formar complejos con cationes metálicos que no cruzan una bicapa lipídica. Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetilo éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-

amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metilo]-6-metoxiquinolizina-N,N,N',N'-tetraacético, sal de tetrapotasio (QUIN-2). Preferentemente los agentes quelantes son EDTA y ácido cítrico. Estos materiales están disponibles de Spectrum Chemicals.

- 5 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente quelante, la cantidad total de agente quelante presente es de aproximadamente 0.005% a 2.0% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.5% en peso, con mayor preferencia aproximadamente 0.1% en de peso.
- 10 Las composiciones farmacéuticas tópicas pueden comprender además agentes neutralizantes adecuados usados para ajustar el pH de la formulación dentro de un intervalo farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de agentes neutralizantes incluyen pero sin limitarse a trolamina, trometamina, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico, ácido cítrico, y ácido acético. Tales materiales están disponibles a partir están disponibles de Spectrum Chemicals (Gardena, CA).
- 15 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente neutralizante, la cantidad total de agente neutralizante presente es de aproximadamente 0.1 en peso a aproximadamente 10% en peso, preferentemente 0.1% en peso a aproximadamente 5.0% en peso, y con mayor preferencia aproximadamente 1.0% en peso. El agente neutralizante se añade por lo general en cualquier cantidad que se requiere para llevar la formulación al pH deseado.
- 20 Las composiciones farmacéuticas tópicas además pueden comprender agentes adecuados que aumentan la viscosidad. Estos componentes son compuestos difusibles capaces de aumentar la viscosidad de una solución que contiene polímero a través de la interacción del agente con el polímero. CARBOPOL ULTREZ 10 puede usarse como un agente que aumenta la viscosidad. Estos materiales están disponibles de Noveon Chemicals, Cleveland, OH.
- 25 Cuando las formulaciones tópicas de la presente invención contienen al menos un agente que incrementa la viscosidad, la cantidad total de agente que aumenta la viscosidad presente es de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 5.0% en peso, preferentemente de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 1.0% en peso, y con mayor preferencia de aproximadamente 0.4% a aproximadamente 0.6% en peso.
- 30 Las composiciones farmacéuticas tópicas además pueden comprender potenciadores de penetración de las uñas adecuados. Los ejemplos de potenciadores de penetración de las uñas incluyen compuestos de mercaptano, sulfitos y bisulfitos, agentes queratolíticos y agentes surfactantes. Potenciadores de penetración de las uñas adecuados para uso en la invención se describen en mayor detalle en Malhotra y otros, J. Pharm, Sci., 91:2, 312-323 (2002).
- 35 Las composiciones farmacéuticas tópicas además pueden comprender uno o más disolventes adecuados. La capacidad de cualquier sustancia sólida (soluta) para disolverse en cualquier sustancia líquida (disolvente) depende de las propiedades físicas del soluto y el disolvente. Cuando los solutos y disolventes tienen propiedades físicas similares la solubilidad del soluto en el disolvente será más grande. Esto da lugar a la concepción tradicional de que "igual disuelve igual." Los disolventes pueden caracterizarse en un extremo como aceites lipofílicos, no polares, mientras en el otro extremo como disolventes hidrofílicos polares. Los disolventes oleosos disuelven otras sustancias no polares por interacciones de Van der Waals mientras que el agua y otros disolventes hidrofílicos disuelven sustancias polares por interacciones iónicas, dipolo, o enlaces de hidrógeno. Todos los disolventes se pueden enumerar de manera continuada desde los hidrocarburos menos polares, es decir, como decano, al disolvente más polar que es el agua. Un soluto tendrá su mayor solubilidad en disolventes que tienen polaridad equivalente. Así, para fármacos que tienen una
- 40 solubilidad mínima en agua, disolventes menos polares proporcionarán solubilidad mejorada con el disolvente que tiene polaridad casi equivalente al soluto proporcionando la máxima solubilidad. La mayoría de los fármacos tienen polaridad intermedia, y así experimenta la máxima solubilidad en disolventes tales como propilenglicol o etanol, que son significativamente menos polar que el agua. Si el fármaco tiene mayor solubilidad en propilenglicol (por ejemplo 8% (p/p)) que en agua (por ejemplo 0.1% (p/p)), a después, la adición de agua al propilenglicol debe disminuir la cantidad
- 45 máxima de la solubilidad del fármaco para la mezcla de disolventes en comparación con el propilenglicol puro. La adición de un disolvente pobre a un disolvente excelente disminuirá la solubilidad máxima para la mezcla en comparación con la solubilidad máxima en el disolvente excelente.
- 50 Cuando los compuestos se incorporan en las formulaciones tópicas la concentración de ingrediente activo en la formulación puede estar limitada por la solubilidad del ingrediente activo en el disolvente y/o portador elegido. Los fármacos no lipofílicos típicamente muestran muy baja solubilidad en disolventes farmacéuticamente aceptables y/o portadores. Por ejemplo, la solubilidad de algunos compuestos de la invención en agua es de menos de 0.00025% en peso/peso. La solubilidad de los mismos compuestos en la invención puede ser menos de aproximadamente 2% en peso/peso ya sea en propilenglicol o miristato de isopropilo. En una modalidad de la presente invención, dietilenglicol monoetil éter (DGME) es el disolvente usado para disolver los compuestos. Los compuestos de la invención útiles en la
- 55 presente formulación se cree que tienen una solubilidad de aproximadamente 10% en peso/peso a aproximadamente 25% peso/peso en DGME. En otra modalidad un sistema de codisolvente de agua DGME se usa para disolver los compuestos. La capacidad disolvente de DGME cae cuando se añade agua; sin embargo, el sistema codisolvente
- 60

5 DGME/ agua puede diseñarse para mantener la concentración deseada de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 5% en peso/peso de ingrediente activo. Preferentemente, el ingrediente activo está presente de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso/ peso, y con mayor preferencia a aproximadamente 1% en peso/peso, en las formulaciones tópicas aplicadas. Debido a que DGME es menos volátil que el agua, como la formulación tópica se evapora después de la aplicación, el agente activo se vuelve más soluble en la formulación en crema. Esta solubilidad aumentada reduce la probabilidad de biodisponibilidad reducida causada por la precipitación del fármaco sobre la superficie de la piel, uñas, pelo, garra o pezuña.

10 Las formas líquidas, tales como lociones adecuadas para la administración tópica o adecuadas para la aplicación de cosméticos, pueden incluir un vehículo acuoso o no acuoso adecuado con amortiguadores, agentes de suspensión y dispensación, espesantes, potenciadores de 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 surfactante, polímeros tales como polietilenglicol, espesantes, sólidos y similares. Las formulaciones líquidas o sólidas pueden incluir tecnologías de entrega mejoradas tales como liposomas, microsomas, microesponjas y similares.

20 Además, los compuestos pueden suministrarse usando un sistema de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrofóbicos sólidos que contienen el agente terapéutico. Varios materiales de liberación sostenida se han establecidos y son bien conocidos por aquellos con experiencia en la materia.

Regímenes de tratamiento tópico de acuerdo con la práctica de esta invención comprenden aplicar la composición directamente a la piel, uñas, pelo, garra o pezuña en el sitio de aplicación, de una a varias veces al día.

25 Las formulaciones de la presente invención pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir afecciones o síntomas asociados con infecciones bacterianas, acné, inflamación y similares.

30 En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica incluye una solución simple. En una modalidad ilustrativa, la solución simple incluye un alcohol. En una modalidad ilustrativa, la solución simple incluye alcohol y agua. En una modalidad ilustrativa, el alcohol es etanol, etilenglicol, propanol, polipropilenglicol, isopropanol o butanol. En otra modalidad ilustrativa, la solución simple es un elemento 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.

40 En una modalidad ilustrativa, la formulación farmacéutica es una laca. Por favor vea Remington's, supra, para más información sobre la producción de lacas.

45 En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15%. En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 12.5%. En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%. En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%. En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 2% a aproximadamente 8%. En una modalidad ilustrativa, el compuesto está presente en dicha formulación farmacéutica en una concentración de aproximadamente 4% a aproximadamente 9%.

50 *VII. b) Agentes activos adicionales*

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

Los agentes anti-inflamatorios incluyen, pero sin limitarse a, bisabolol, mentolato, dapsona, aloe, hidrocortisona, y similares.

60 Las vitaminas incluyen, pero sin limitarse a, Vitamina B, Vitamina E, Vitamina A, Vitamina D, y similares y derivados de vitaminas tales como tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares.

Los agentes anti-envejecimiento incluyen, pero sin limitarse a, niacinamida, retinol y derivados retinoides, AHA, ácido

ascórbico, ácido lipoico, coenzima Q 10, ácidos beta hidroxil, ácido salicílico, péptidos de unión de cobre, dimetilaminoetilo (DAEA), y similares.

5 Los protectores solares y o agentes de alivio para las quemaduras de sol incluyen, pero sin limitarse a, PABA, jojoba, aloe, padimato-O, metoxicinamatos, HCl proxamina, lidocaína y similares. Los agentes de autobronceado sin sol incluyen, pero sin limitarse a dihidroxiacetona (DHA).

10 Agentes de tratamiento de la soriasis y/o agentes de tratamiento de la acné incluyen, pero sin limitarse a, ácido salicílico, peróxido de benzoilo, alquitrán de hulla, sulfuro de selenio, óxido de zinc, piritiona (zinc y/o de sodio), tazaroteno, calcipotrieno, tretinoína, adapaleno y similares. .

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

15 Las composiciones que comprenden un compuesto/agente activo de la invención, y opcionalmente al menos uno de estos agentes adicionales, que debe ser administrado en forma tópica En una aplicación primaria, esto conduce a los compuestos de la invención y cualquier otro agente activo trabajar después y tratar la piel, uñas, pelo, garra o pezuña. Alternativamente, cualquiera de los agentes activos aplicados en forma tópica además pueden administrarse sistémicamente por vías transdérmicas.

20 En tales composiciones un agente cosméticamente o farmacéuticamente eficaz adicional, tales como un agente anti-inflamatorio, vitamina, agente anti-envejecimiento, protector solar, y/o agente para tratar el acné, por ejemplo, es por lo general un componente menor (de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 20% en peso o preferentemente de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 10% en peso) con el resto siendo varios vehículos o portadores y coadyuvantes de procesamiento útiles para formar la forma de dosificación deseada.

VII. c) Pruebas

30 Los compuestos preferidos para uso en las presentes formulaciones tópicas tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero sin limitarse a, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y vida media deseable *in vitro* e *in vivo*. Los ensayos pueden usarse para predecir esas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen transporte a través de las monocapas de células intestinales humanas, que incluyen monocapas de células Caco-2. La unión a proteínas séricas puede predecirse a partir de los ensayos de unión a albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión por Oravcova y otros (1996, J Chromat. B677: 1-27). La vida media del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. La vida media *in vitro* de los compuestos puede predecirse a partir de ensayos de vida media microsomal como se describe por Kuhnz y Gleschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

40 La toxicidad y la eficacia terapéutica de estos compuestos se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o en animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La proporción de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la relación entre LD₅₀ y ED₅₀. Se prefieren los compuestos que muestran elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos de esos ensayos de cultivo de células y estudios en animales se pueden usar en la formulación de un intervalo de dosificación para su uso en humanos. La dosis de estos compuestos se encuentra preferentemente dentro de un intervalo de concentraciones en circulación que incluyen la ED₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosis puede variar dentro de este intervalo en dependencia de la forma de dosificación que se emplee y la vía de administración que se use. La formulación exacta, la vía de administración y dosificación puede ser elegida por el médico individual teniendo en cuenta la afección del paciente. (Ver, por ejemplo Fingl y otros, 1975, en "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Cáp. 1, p. 1).

VII. d) Administración

55 Para cualquier compuesto usado en el método de la descripción, la dosis terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos de cultivo celular, como se describe en la presente descripción. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos animales para lograr un intervalo de concentración circulante que incluye la CE₅₀ (dosis eficaz para el aumento del 50%) como se determina en cultivo celular, es decir, la concentración del compuesto de prueba que logra una inhibición casi máxima del crecimiento celular bacteriano. Esta información se puede usar para determinar con mayor precisión las dosis útiles en humanos.

Generalmente, los compuestos preparados por los métodos, y partir de los intermedios, que se describen en la presente descripción se administrarán en una cantidad terapéuticamente o cosméticamente eficaz por cualquiera de los modos

de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares. Se entenderá que, sin embargo, 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, peso corporal, salud general, sexo, dieta, tiempo de administración, vía de administración, y velocidad de excreción, combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular sometida a terapia y del criterio del médico. El fármaco puede administrarse de una vez o dos veces al día, o hasta 3 o 4 veces al día.

La cantidad de dosificación y el intervalo pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles en plasma de la porción activa que son suficientes para mantener los efectos inhibidores del crecimiento celular bacteriano. Las dosificaciones habituales del paciente para la administración sistémica están en el intervalo de 0.1 a 1000 mg/día, preferentemente, 1-500 mg/día, con mayor preferencia 10 a 200 mg/día, aun con mayor preferencia 100- 200 mg/día. Expresado en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosificaciones habituales están en el intervalo de 50-91 mg / m²/día.

La cantidad del compuesto en una formulación puede variar dentro del intervalo completo empleado por aquellos con experiencia en la materia. Típicamente, la formulación contendrá, sobre la base de un porcentaje en peso (% en peso), de aproximadamente 0.01-10% en peso del fármaco basado en la formulación total, siendo uno o más excipientes farmacéuticos adecuados con el balance. Preferentemente, el compuesto está presente a un nivel de aproximadamente 0.1-3.0% en peso, con mayor preferencia, aproximadamente 1.0% en peso.

La invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen. Los ejemplos no pretenden definir o limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

La RMN de protón se registran en espectrómetro Varian AS 300 y los desplazamientos químicos se informan como δ (ppm) campo abajo de tetrametilsilano. Los espectros de masas se determinan en Micromass Quattro II.

Ejemplo 1

Preparación de **3** a partir de **1**

1.1 Reducción del Ácido Carboxílico.

A una solución de **1** se añadió (23.3 mmol) en THF anhidro (70 ml) en nitrógeno se añadió gota a gota una solución de BH₃ THF (1.0 M, 55 ml, 55 mmol) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después la mezcla se enfrió de nuevo con baño de hielo y MeOH (20 ml) se añadió gota a gota para descomponer el exceso de BH₃. La mezcla resultante se agitó hasta que ninguna burbuja se liberó y después se añadió NaOH al 10% (10 ml). La mezcla se concentró y el residuo se mezcló con agua (200 mL) y se extrajo con EtOAc. El residuo de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice para dar 20.7 mmol de **3**.

1.2 Resultados

Los compuestos ilustrativos de la estructura **3** preparado por el método anterior se proporcionan más abajo.

1.2.a 2-Bromo-5-clorobenzil Alcohol

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50-7.49 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 5.59 (t, J = 6.0 Hz, 1H) y 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H) ppm.

1.2.b Alcohol 2-bromo-5-metoxibencílico

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 6.77 (dd, J₁ = 3 Hz, J₂ = 3 Hz, 1 H), 5.43 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 4.44(d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.76(s, 3H).

Ejemplo 2

Preparación de **3** a partir de **2**

2.1. Redacción de aldehído

A una solución de **2** (Z = H, 10.7 mmol) en metanol (30 mL) se añadió borohidruro de sodio (5.40 mol), 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. El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar 9.9 mmol de **3**.

2.2 Resultados

Los compuestos ilustrativos de la estructura **3** preparados por el método anterior se proporcionan más abajo.

2.2.a Alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)benzílico

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.00 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H), 6.88 (dd, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

2.2.b Alcohol 2-bromo-4-(4-cianofenoxi)benzílico

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.83 (d, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.48 (t, 1H) y 4.50 (d, 2H) ppm.

2.2. c 5-(4-Cianofenoxi)-1-Indanol

M.p.50-53°C. MS (ESI+): m/z = 252 (M+1). HPLC: 99.7% pureza a 254 nm y 99.0% a 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 (d, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98-6.93 (m, 2H), 5.27 (d, 1H), 5.03 (q, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.75-2.64 (m, 1H), 2.39-2.29 (m, 1H) y 1.85-1.74 (m, 1H) ppm.

2.2.d Alcohol 2-bromo-5-(terc-butildimetilsiloxi) benzílico

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.20 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 4.67 (br s, 1H), 6.65 (dd, J = 8.2, 2.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H).

Los ejemplos adicionales de compuestos que pueden ser producidos por este método incluyen alcohol 2-bromo-4-(3-cianofenoxi) benzílico; alcohol 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)benzílico; alcohol 2-bromo-4-fenoxibenzílico; alcohol 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)benzílico; alcohol 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etilico; alcohol 2-bromo-5-fluorobenzílico; y 1-bromo-2-naftalenometanol.

Ejemplo 3

Preparación de 4 a partir de 3

3.1 Alquilación proyectiva

El compuesto **3** (20.7 mmol) se disolvió en CH₂Cl₂ (150 ml) y se enfrió a 0 °C con un baño de hielo. A esta solución bajo nitrógeno se le añadieron en secuencia de N, N-di-isopropil etil amina (5.4 ml, 31.02 mmol, 1.5 eq) y clorometil metil éter (2 mL, 25.85 mmol, 1.25 eq) La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y se lavó con agua saturada con NaHCO₃ y después agua saturada con NaCl. El residuo después de la evaporación rotatoria se purificó por cromatografía en columna rápida sobre gel de sílice para dar 17.6 mmol de **4**.

3.2 Resultados

Los compuestos ilustrativos de la estructura **4** preparado por el método anterior se proporcionan más abajo.

3.2.a 2-Bromo-5-cloro-1-(metoximetoximetil)benzeno

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (dd,

J = 2.4 & 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.4 & 2.4 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.53 (s, 2H) y 3.30 (s, 3H) ppm.

3.2.b 2-Bromo-5-fluoro-1-[1-(metoximetoxi)etil]benzeno

¹H-NMR (300.058 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.43 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.38 (s, 3H), 4.55 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.07 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 9.7, 2.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.8, 5.3 Hz, 1H).

3.2.c 2-Bromo-5-fluoro-1-[2-(metoximetoxi)etil]benceno

¹H-NMR (300.058 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.82 (td, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.8, 5.3 Hz, 1H).

3.2. d 2-Bromo-4,5-difluoro-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H-NMR (300.058 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.42 (s, 3H), 4.57 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.76 (s, 2H), 7.3-7.5 (m, 2H).

3.2.e 2-Bromo-5-ciano-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H-NMR (300.058 MHz, CDCl₃) δ ppm 3.43 (s, 3H), 4.65 (s, 2H), 4.80 (s, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H).

3.2.f 2-Bromo-5-metoxi-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.48 (dd, *J*₁ = 1.2 Hz, *J*₂ = 1.2 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.83 (dd, *J*₁ = 3 Hz, *J*₂ = 3 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 4.5 (s, 2H), 3.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 3.32 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H) ppm.

3.2.g 1-bencil-1-(2-bromofenil)-1-(metoximetoxi)etano

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.70-7.67 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 6H), 6.96-6.93 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.36-3.26 (m, 2H), 3.22 (s, 3H) y 1.63 (s, 3H) ppm.

3.2.h 2-Bromo-6-fluoro-1-(metoximetoximetoxi)benceno

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.43 (s, 3H), 4.74 (s, 2H), 4.76 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.18 (td, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H).

3.2.i 2-Bromo-4-(4-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.84 (d, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.19-7.12 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 4.56 (s, 2H) y 3.31 (s, 3H) ppm.

3.2.j 2-Bromo-5-(terc-butildimetilsiloxi)-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 0.19 (s, 6H), 0.98 (s, 9H), 3.43 (s, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.75 (s, 2H), 6.64 (dd, *J* = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

3.2.k 2-Bromo-5-(2-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.41 (s, 3H), 4.64 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 6.8-6.9 (m, 2H), 7.16 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.8, 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H).

3.2.l 2-Bromo-5-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benceno

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 3.40 (s, 3H), 4.62 (s, 2H), 4.74 (s, 2H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.9 hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.9 hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H).

Los ejemplos adicionales de compuestos que pueden producirse por este método incluyen 2-bromo-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-metilo-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-(metoximetoximetil)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-fluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 1-bromo-2-(metoximetoximetil)naftaleno; 2-bromo-4-fluoro-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-fenilo-1-(2-bromofenil)-1-(metoximetoxi)etano; 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)-1-(metoximetoxi metilo)benceno; 2-bromo-4-(3-cianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-4-(4-clorofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-4-fenoxi-1-(metoximetoximetil)benceno; 2-bromo-5-(3,4-dicianofenoxi)-1-(metoximetoximetil)benceno.

Ejemplo 4

Preparación de *i* a partir de *4* a través de *5*

4.1 metalación y boronilación

A una solución de **4** (17.3 mmol) en THF anhidro (80 mL) a -78°C bajo nitrógeno se añadió en forma de gotas *tert*-BuLi o *n*-BuLi (11.7 mL) y la solución se volvió de color marrón. Después, B(OMe)₃ (1.93 mL, 17.3 mmol) se inyectó en una porción y el baño de enfriamiento se eliminó. La mezcla se calentó gradualmente con agitación por 30 min y después se agitó en un baño de agua por 2 h. Después de la adición de 6N de HCl (6 mL), la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente y aproximadamente 50% de hidrólisis tuvo lugar como se muestra en el análisis de TLC. La solución se evaporó por rotación y el residuo se disolvió en MeOH (50 mL) y 6N de HCl (4 mL). La solución se volvió a fluir durante 1 h y la hidrólisis se completó como se indicó por el análisis de TLC. La evaporación rotatoria dio un residuo que se disolvió en EtOAc, lavó con agua, secó y evaporó después. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía rápida en columna sobre gel de sílice para proporcionar un sólido con 80% de pureza. El sólido se purificó adicionalmente mediante lavado con hexano para proporcionar 7.2 mmol de **I**.

4.2 Resultados

Datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura **I** se proporcionan más abajo.

4.2.a 5-Cloro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C1)

m.p. 142-150°C. MS (ESI): *m/z* = 169 (M+1, positivo) y 167 (M-1, negativo). HPLC (220 nm): 99% de pureza. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): 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.

4.2.b 1,3-Dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C2)

m.p. 83-86°C. MS (ESI): *m/z* = 135 (M+1, positivo) y 133 (M-1, negativo). HPLC (220 nm): 95.4% de pureza. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.14 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H) y 4.97 (s, 2H) ppm.

4.2.c 5-Fluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-3-metilo-2,1-benzoxaborol(C3)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.37 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 5.17 (q, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 7.14 (m, 1H), 7.25 (dd, *J* = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 8.2, 5.9 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H).

4.2. d 6-Fluoro-1-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidro-2,1-benzoxaborina (C4)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2.86 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.69 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H).

4.2.e 5,6-Difluoro-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C5)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.94 (s, 2H), 7.50 (dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.7, 8.2 Hz, 1H), 9.34 (s, 1H).

4.2.f 5-Ciano-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C6)

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 5.03 (s, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 9.53 (s, 1H).

4.2. g 1,3-Dihidro-1-hidroxi-5-metoxi-2,1-benzoxaborol (C7)

m.p. 102-104°C. MS ESI: *m/z* = 165.3 (M+1) y 162.9 (M-1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.95 (s, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm.

4.2.h 1,3-Dihidro-1-hidroxi-5-metilo-2,1-benzoxaborol (C8)

m.p. 124-128°C. MS ESI: *m/z* = 148.9 (M+1) y 146.9 (M-1). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.05 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm.

4.2.i 1,3-Dihidro-1-hidroxi-5-hidroximetil-2,1-benzoxaborol(C9)

MS: *m/z* = 163 (M-1, ESI-). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.08 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 5.23 (t, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.53 (d, 2H) ppm.

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

ES 2 540 966 T3

- m.p. 110-114°C. MS ESI: $m/z = 150.9$ (M-1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.73 (dd, $J_1 = 6$ Hz, $J_2 = 6$ Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.95 (s, 2H) ppm.
- 5 4.2.k 1,3-Dihidro-2-oxa-1-ciclopenta[á]naftaleno (C11)
- m.p. 139-143°C. MS ESI: $m/z = 184.9$ (M+1). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 8.28 (dd, $J_1 = 6.9$ Hz, $J_2 = 0.6$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.59-7.47 (m, 3H), 5.09 (s, 2H) ppm.
- 10 4.2.l 7-Hidroxi-2,1-oxaborolano[5,4-c]piridina (C12)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 5.00 (s, 2H), 7.45 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.57 (s, 1H). ESI-MS m/z 134 (M-H) $^+$, $\text{C}_6\text{H}_6\text{BNO}_2 = 135$.
- 15 4.2.m 1,3-Dihidro-6-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C13)
- M.p.110-117.5°C. MS (ESI): $m/z = 151$ (M-1, negativo). HPLC (220 nm): 100% de pureza. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.29 (s, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.29 (td, 1H) y 4.95 (s, 2H) ppm.
- 20 4.2.n 3-Bencil-1,3-dihidro-1-hidroxi-3-3metil-2,1-benzoxaborol(C14)
- MS (ESI): $m/z = 239$ (M+1, positivo). HPLC: 99.5% de pureza a 220 nm y 95.9% a 254 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.89 (s, 1H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 3H), 6.96-6.94 (m, 2H), 3.10 (d, 1H), 3.00 (d, 1H) y 1.44 (s, 3H) ppm.
- 25 4.2.o 3-Bencil-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C15)
- MS (ESI+): $m/z = 225$ (M+1). HPLC: 93.4% de pureza a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.08 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.35-7.14 (m, 7H), 5.38 (dd, 1H), 3.21 (dd, 1 H) y 2.77 (dd, 1H) ppm.
- 30 4.2.p 1,3-Dihidro-4-fluoro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C16)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 5.06 (s, 2H), 7.26 (ddd, $J= 9.7, 7.9, 0.6$ Hz, 1H), 7.40 (td, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 9.41 (s, 1H).
- 35 4.2.q 5-(4-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C17)
- $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4.95 (s, 2H), 7.08 (dd, $J=7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J= 9.1$ Hz, 2H), 9.22 (s, 1H).
- 40 4.2.r 6-(4-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C18)
- M.p.148-151°C. MS: $m/z = 252$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 250$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 98.7% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.26 (s, 1H), 7.82 (d, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H) y 4.99 (s, 2H) ppm
- 45 4.2.s 6-(3-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C19)
- M.p.146-149°C. MS: $m/z = 252$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 250$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 97.9% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.21 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H) y 4.98 (s, 2H) ppm.
- 50 4.2.t 6-(4-Clorofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C20)
- M.p.119-130°C. MS: $m/z = 261$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 259$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 98.9% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.18 (s, 1H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.29 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.01 (d, 2H) y 4.96 (s, 2H) ppm.
- 55 4.2.u 6-Fenoxi-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C21)
- 60 M.p.95-99°C. MS: $m/z = 227$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 225$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 98.4% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.17 (s, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.99 (d, 2H) y 4.96 (s, 2H) ppm.

ES 2 540 966 T3

4.2.v 5-(4-Cianobenciloxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C22)

5 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.90 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.98 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.01 (s, 1H).

4.2.w 5-(2-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C23)

10 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.2 (m, 3H), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 9.1, 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 1H).

4.2.x 5-Fenoxi-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C24)

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.91 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.11 (s, 1H).

4.2.y 5-[4-(N,N-Dietilcarbamoil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C25)

20 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 1.08 (br s, 6H), 3.1-3.5 (m, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.37 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H).

4.2.z 1,3-Dihidro-1-hidroxi-5-[4-(morfolinocarbonil)fenoxi]-2,1-benzoxaborol (C26)

25 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 3.3-3.7 (m, 8H), 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 9.16 (s, 1H).

4.2.aa 5-(3,4-Dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C27)

30 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 4.97 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 7.9, 2.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.26 (s, 1H).

4.2.ab 6-Feniltio-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C28)

35 M.p.121-124°C. MS: $m/z = 243$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 241$ (M-1) (ESI-). HPLC: 99.6% de pureza a 254 nm y 99.6% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.25 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), y 4.98 (s, 2H) ppm.

4.2.ac 6-(4-trifluorometoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C29)

40 M.p.97-101°C. MS: $m/z = 311$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 309$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 100% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), y 4.97 (s, 2H) ppm.

4.2.ad 5-(N-Metil-N-fenilsulfonylamino)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C30)

45 M.p.85-95°C. MS: $m/z = 304$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 302$ (M-1) (ESI-). HPLC: 96.6% de pureza a 254 nm y 89.8% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.23 (s, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.56 (t, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.91 (s, 2H) y 3.14 (s, 3H) ppm.

4.2.ae 6-(4-Metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C31)

50 M.p.126-129°C. MS: $m/z = 257$ (M+1) (ESI+) y $m/z = 255$ (M-1) (ESI-). HPLC: 98.4% de pureza a 254 nm y 98.4% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.14 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) y 3.73 (s, 3H) ppm.

4.2.af 6-(4-Metoxifeniltio)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C32)

60 M.p.95-100°C. MS: $m/z = 272$ (M+), 273 (M+1) (ESI+) y $m/z = 271$ (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 99.2% a 220 nm. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.20 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.28 (m, 4H), 6.98 (d, 2H), 4.93 (s, 2H) y 3.76 (s, 3H) ppm.

4.2.ag 6-(4-Metoxifenilsulfonyl)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C33)

M.p.180-192°C. MS: m/z = 305 (M+1) (ESI+) y m/z = 303 (M-1) (ESI-). HPLC: 96.8% de pureza a 254 nm y 95.5% a 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.46 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 5.02 (s, 2H) y 3.80 (s, 3H) ppm.

4.2.ah 6-(4-Metoxifenilsulfinil)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C34)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 5.00 (s, 2H) y 3.76 (s, 3H) ppm.

4.2.ai 5-Trifluorometil-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C35)

M.p.113-118°C. MS: m/z = 203 (M+1) (ESI+) y m/z = 201 (M-1) (ESI-). HPLC: 100% de pureza a 254 nm y 100% a 220 nm. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9.48 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (d, 1H) y 5.06 (s, 2H) ppm.

4.2.aj 4-(4-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol(C36)

Para la reacción de acoplamiento entre 4-fluorobenzonitrilo y fenol sustituido para dar el materia de partida 2, ver Igarashi, S.; y otros Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2000), 48(11), 1689-1697.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 4.84 (s, 2H), 7.08 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J= 7.9 Hz, 1 H), 7.45 (t, J= 7.3 Hz, 1 H), 7.63 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 7.82 (d, J= 8.5 Hz, 2H).

4.2.ak 5-(3-Cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C37)

Para el acoplamiento entre 3-fluorobenzonitrilo y fenol sustituido para dar el materia de partida 2: Li, F. y otros, Organic Letters (2003), 5(12), 2169-2171.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 4.93 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.3-7.4 (m, 1H), 7.5-7.7 (m, 3H), 7.75 (d, J= 8.2 Hz, 1H).

4.2.al 5-(4-Carboxifenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (C38)

A una solución de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol obtenida en **C17** (430 mg, 1.71 mmol) en etanol (10 mL) se añadió 6 mol/L de hidróxido sódico (2 mL), y la mezcla se volvió a fluir durante 3 horas. Ácido clorhídrico (6 mol/L, 3 mL) se añadió, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) seguido por trituración con etér diisopropilo para dar el compuesto objetivo (37 mg, 8%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4.94 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 4H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 9.19 (s, 1 H), 12.8 (br s, 1 H).

4.2.am 1-Hidroxi-5-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]-2,1-benzoxaborol(C39)

Una mezcla de 5-(4-cianofenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol (200 mg, 0.797 mmol), azida sódica (103 mg, 1.59 mmol), y cloruro amónico (85 mg, 1.6 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 mL) se agitó a 80 °C por dos días. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) seguido por trituración con acetato de etilo para dar el compuesto objetivo (55 mg, 23%).

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 4.95 (s, 2H), 7.0-7.1 (m, 2H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.76 (d, J= 7.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 9.18 (br s, 1H).

Ejemplo 5

Preparación de i a partir de 2 a través de 6

5.1 boronilación catalítica, reducción y ciclación

Una mezcla de **2** (10.0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2.79 g, 11.0 mmol), PdCl₂(dppf) (250 mg, 3 mol%), y acetato potásico (2.94 g, 30.0 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) se agitó a 80 °C 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. El solvente

se eliminó a presión reducida. El producto crudo se disolvió en tetrahidrofurano (80 mL), después se añadió el peryodato sódico (5.56 g, 26.0 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, 2N HCl (10 mL) se añadió, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 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. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se trató con éter para proporcionar 6.3 mmol del ácido borónico correspondiente. A la solución del ácido borónico obtenido (0.595 mmol) en metanol (5 mL) se añadió borohidruro sódico (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. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 0.217 mmol de **I**.

5.2 Resultados

Datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura **I** se proporcionan más abajo.

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

Datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4.2.j.

Ejemplo 6

Preparación de **I** a partir de **3**

6.1 Boronilación y ciclación en una sola operación

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) en forma de gotas durante 15 min a - 78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 2 h mientras se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice y trató con pentano para dar 0.41 mmol de **I**.

6.2 Resultados

Datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura **I** se proporcionan más abajo.

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

Datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4.2.j.

Ejemplo 7

Preparación de **I** a partir de **3**

7.1 Boronilación y ciclación en una sola operación con destilación

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 en reflujo durante 1 h. El disolvente, el alcohol isopropílico generado y el borato de triisopropilo en exceso se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 mL) y enfrió a - 78 °C. *n*-butil-litio (3.2 mL, 5.1 mmol) se añadió en forma de gotas durante 10 min, y la mezcla se agitó durante 1 h mientras se deja calentar a temperatura ambiente. La reacción se apagó con HCl 2N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar 1.54 mmol de **I**.

7.2 Resultados

Datos analíticos para los compuestos ilustrativos de la estructura **I** se proporcionan más abajo.

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

Datos analíticos para este compuesto se enumeran en 4.2.j.

Ejemplo 8

Preparación de 8 a partir de 7

8.1 Bromación

5 A una solución de 7 (49.5 mmol) en tetracloruro de carbono (200 mL) se añadieron N-bromosuccinimida (8.81 g, 49.5 mmol) y *N,N*-azoisobutilonitrilo (414 mg, 5 mol%), y la mezcla se calentó a reflujo por 3 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida para dar el intermedio 8 metil-bromado crudo.

10 Ejemplo 9

Preparación de 3 a partir de 8

15 9.1 hidroxilación

15 A 8 crudo (49.5 mmol) se añadieron dimetilformamida (150 mL) y acetato sódico (20.5 g, 250 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante la noche. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con éter. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. Al residuo se añadió metanol (150 mL) e hidróxido sódico 1N (50 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de
20 reacción se concentró a aproximadamente un tercio del volumen a presión reducida. Agua y ácido clorhídrico se añadieron, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice seguido de trituración con diclorometano para dar 21.8 mmol de 3.

25 9.2 Resultados

Los compuestos ejemplares de estructura 3 preparados por el método anterior se proporcionan más abajo.

30 9.2.a 2-Alcohol bromo-5-cianobencílico

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4.51 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 5.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H).

35 Ejemplos adicionales de compuestos que pueden ser producidos por este método incluyen alcohol 2-bromo-5-(4-cianofenoxi)bencílico.

Ejemplo 13

40 Formulaciones

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente usando una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención en cualquiera de las siguientes tres formulaciones de laca y una formulación de disolvente. La formulación de laca proporciona una buena durabilidad, mientras que la formulación del disolvente proporciona buena facilidad de uso. Estos compuestos se pueden aplicar también usando una formulación de aerosol, pintura-en laca, gotas, u otra.

- 45
1. 20% propilenglicol; 70% etanol; 10% compuesto de la invención;
 2. 70% etanol; 20% poli(vinil metil éter-alt-ácido maleico monobutil éster); 10% compuesto de la invención;
 - 50 3. 56% etanol; 14% agua; 15% poli(2-hidroxietil metacrilato); 5% sebacato de dibutilo; 10% compuesto de la invención;
 4. 55% etanol; 15% acetato de etilo; 15% poli(acetato de vinilo); 5% sebacato de dibutilo; 10% compuesto de la invención.

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

Ejemplo 14

60 Prueba MIC antifúngica

Todas las pruebas de MIC siguieron las directrices del Comité Nacional de Normas para el Laboratorio Clínico (NCCLS) para pruebas antimicrobianas de levaduras y hongos filamentosos (Pfaller y otros, publicación de NCCLS M38-A - Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard. Wayne,

PA: NCCLS; 2002 (Vol. 22, núm. 16) excepto las especies de *Malassezia* que se incubaron en caldo de urea (Nakamura y otros, Antimicrobial Agents And Chemotherapy, 2000, 44(8) p. 2185-2186). Resultados de la prueba MIC se proporcionan en la **FIG.1**.

5 Ejemplo 15

Ensayo de queratina

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

Una comparación de los datos de MIC para varios compuestos de la invención contra *T. rubrum*, con y sin la presencia de queratina al 5%, se proporciona en la **FIG.1**.

15

Ejemplo 16

(C10) Espectro antifúngico de actividad

20 **(C10)** es un nuevo compuesto en desarrollo para su uso como tratamiento antifúngico tópico. El propósito de este estudio fue determinar la concentración inhibitoria mínima (MIC) para **(C10)** contra 19 cepas prueba de hongos que incluyen: *Aspergillus fumigatus* (*A. fumigatus*), *Candida Albicans* (*C. albicans*, cepas resistentes y sensibles 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*), *Microsporum audouinii* (*M. audouinii*), *Microsporum canis* (*M. canis*), *Microsporum gypseum* (*M. gypsum*), *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)**. Adicionalmente, el MIC para **(C10)** contra *T. rubrum* en la presencia de queratina en polvo al 5% y la concentración fungicida mínima (MFC) para **(C10)** contra *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* se determinaron también. Ciclopirox y/o terbinafina y/o fluconazol y/o itraconazol se usaron como comparadores y probaron de manera similar. Estos estudios se realizaron en NAEJA Pharmaceutical, Inc.

30

Materiales y Métodos

35

(C10) se obtuvo de Anacor Pharmaceuticals, Inc. (Palo Alto, CA, EE.UU.). Las cepas ATCC se obtuvieron de ATCC (Manassas, VA, EE.UU.). La ciclopiroxolamina se obtuvo de Sigma-Aldrich Co. (St. Louis, MO, EE.UU.). Terbinafina, fluconazol e itraconazol se desintetizaron en NAEJA Pharmaceutical Inc. (Edmonton, AB, Canadá), los procedimientos experimentales y datos analíticos para estos estándares se almacenaron en los archivos de NAEJA.

40

Todas las pruebas de MIC siguieron las directrices del Comité Nacional de Normas para el Laboratorio Clínico (NCCLS) para pruebas antimicrobianas de levaduras y hongos filamentosos (Pfaller y otros, 2002) excepto las especies de *Malassezia* que se incubaron en un caldo de urea (Nakamura y otros, 2000). El método de dilución en microcaldo se usó para probar la actividad *in vitro* de **(C10)** contra 19 cepas prueba de hongos. En resumen, los compuestos se disolvieron en DMSO y diluyeron en agua estéril para dar una materia prima de trabajo. Diluciones seriadas dobles de la materia prima de trabajo se prepararon en placas de 96 pocillos y el medio se añadió. El medio fue RPMI, RPMI + MOPS, RPMI modificado, o caldo de urea modificado. Las placas se inocularon con las suspensiones de hongos para dar un tamaño de inóculo final de $0.5-2.5 \times 10^3$ células/mL para levaduras o $0.4-5 \times 10^4$ CFU/mL para los hongos filamentosos y se incubaron después durante 24-168 h a 35 °C. La concentración final de DMSO no superó el 5%. La MIC se definió como la concentración más baja que resultó en más de 90% de reducción del crecimiento, en comparación con un control libre de fármaco. La MFC se definió como la concentración más baja que mató más del 90% de los hongos, en comparación con un control libre de fármaco.

45

50

Resultados y Conclusiones

55

Los resultados para el MIC de **(C10)** y compuestos de referencia contra 19 cepas de hongos se muestran en la FIG. 2. Los resultados para el MFC de AN2690 contra 2 cepas de hongos se muestran en la Tabla 2. **(C10)** tuvo valores de MIC en el intervalo de 0.25 - 2 µg/mL contra todos los hongos probados. La adición de la queratina en polvo al 5% al medio no afectó el MIC contra *T. rubrum*. **(C10)** tuvo actividad fúngica contra *T. rubrum* y *T. mentagrophytes* con valores de MFC de 8 y 16 µg/mL, respectivamente. Los compuestos de referencia tuvieron valores de MIC en el intervalo definido por NCCLS.

60

Ejemplo 17

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

La solubilidad, estabilidad a temperatura ambiente y Log P de C10 se determinó por la siguiente metodología.

Reactivos y estándares:

Etanol: 200 proof Grado ACS (EM Science, Gibbstown, NJ, EE.UU.); Octanol: Octil alcohol (EM Science, Gibbstown, NJ, EE.UU.); Acetonitrilo: Grado HPLC (Burdick & Jackson, Muskegon, MI, EE.UU.); Acetato amónico: 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

N-Octanol y agua se pre-saturaron mutuamente mediante agitación vigorosa de una mezcla de los dos solventes por hasta 12 h y la mezcla se dejó separar. La solubilidad en cada solvente se determinó mediante la adición de 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 en vórtex durante 10 segundos, la muestra se centrifugó durante 10 min a aprox. 3000 rpm. Una inspección visual se hizo para determinar si la muestra era transparente o si el sedimento se había formado en el fondo del tubo.

Log P

C10 (10 µL de 5000 µg/mL) a la concentración final 2X se añadió a 0.5 mL de n-octanol pre-saturado y se mezcló. Un volumen igual (0.5 mL) de agua pre-saturada se añadió, se mezcló en vórtex y se mezcló después en un agitador giratorio durante una hora y 24 h por triplicado a ca. 25 °C. Las capas orgánicas y acuosas se separaron por centrifugación durante 5 min a aprox. 2000 rpm. Veinticinco µL de la capa (parte superior) de octanol se retiraron y colocaron en un tubo pre-marcado. Veinticinco µL de la capa acuosa (inferior) se retiraron, teniendo cuidado de evitar la contaminación del octanol, y colocaron en un tubo pre-marcado.

Estabilidad a temperatura ambiente

C10 (10 µL of 5000 µg/mL) se añadió a 0.5 mL de n-octanol y 0.5 mL de agua por triplicado. Las muestras se mezclaron. A 0 h y 24 h las muestras se almacenaron a aprox. -20 °C. Veinticinco µL de muestra se usó para el análisis.

Procedimiento de extracción de C10

Para la muestra de octanol, se añadió 25 µL de etanol, 25 µL de agua y 300 µL de acetonitrilo que contienen el patrón interno. Para la muestra de agua, 25 µL de etanol, 25 µL de octanol y 300 µL de acetonitrilo que contienen el estándar interno [60 mL de acetonitrilo añadir 6 µL de PNP (1000 µg/mL) se añadió. Para los calibradores se añadió 25 µL de octanol, 25 µL de agua y 300 pL de acetonitrilo que contienen el estándar interno. La muestra se agitó con vórtice durante 10 segundos. Doscientos µL de la capa orgánica se transfirieron a un vial de automuestreo desactivado limpio.

Cálculos

Una regresión lineal ponderada de 1/concentración se usó para la cuantificación de **C10**. Toda la integración se realizó con áreas de picos usando la versión 1.3, Applied Biosystems. Para **C10**, se usaron las relaciones del área de pico del analito con relación al estándar interno PNP para toda la cuantificación.

El coeficiente de partición (P) se calculó de acuerdo con la ecuación detallada más abajo:

$$P = \frac{[\text{concentración de la muestra}]_{\text{octanol}}}{[\text{concentración de la muestra}]_{\text{agua}}}$$

$$\text{Log } P = \text{Log}_{10}(\text{coeficiente de partición})$$

Resultados

Como se muestra en la Tabla 17A la solubilidad de **C10** tanto en octanol como en agua es muy buena en el intervalo de concentración ensayada.

Tabla 17A. Solubilidad de **C10** en agua y octanol

Concentración objetivo ($\mu\text{g/mL}$)	Agua Visual	Octanol Visual
0.800	Clara	Clara
4.00	Clara	Clara
20.0	Clara	Clara
100	Clara	Clara

La Tabla 17B 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 tanto en la capa de octanol como agua permanecieron las mismas. El log P medio después de 24 horas fue de 1.93 (n=3).

Tabla 17B. Log P de **C10**

Muestra	Conc. en agua ($\mu\text{g/mL}$)	Conc. en Octanol ($\mu\text{g/mL}$)	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

Un estudio de estabilidad para **C10** se inició a temperatura ambiente durante 24 h sin mezcla continua. La Tabla 17C muestra que **C10** en agua pura y octanol es estable durante 24 h.

Tabla 17C. Estabilidad en agua y octanol para **C10** a temperatura ambiente después de 24 h.

Muestra	Media ($\mu\text{g/mL}$)	SD	Porcentaje Remanente 24 h versus 0 g
agua-0h	82.5	3.72	115
agua-24h	95.0	21.4	
Octanol-0h	115	3.06	93
Octanol-24h	107	6.11	

Ejemplo 18

Determinación de la penetración de C10 dentro de la uña humana

Dos estudios de penetración de uña se realizaron basados en el protocolo en Hui y otros, 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 el vehículo dentro de la placa de la uña humana *in vitro* en comparación con el ciclopirox al 8% p/p en laca comercial (Penlac®).

Materiales y Métodos

ES 2 540 966 T3

Artículo de prueba y formulación de dosificación

Ciclopirox al 8% p/p en laca comercial se fabricó por Dermick (Berwyn, Pensilvania). La pureza radioquímica y actividad específica de la sustancia química se determinó como >95% y 12.5 mCi/mmol, respectivamente.

El estudio se compuso de dos grupos. Las composiciones (% en peso) de las formulaciones de dosificación son como sigue:

Compuesto radiomarcado activo en cuatro grupos.

Grupos*	Dosificación (x 14 días)	Prueba química (%)	Radioactividad (por 10 µL)
A (C10)	qd	10	0.19 µCi
C (Ciclopirox)	qd	8	0.22 µCi
* A = grupo C10 , grupo C = Ciclopirox			

Uñas Humanas

Placas de uñas de los dedos humanos sanos se recogieron de cadáveres humanos adultos y se almacenaron en un recipiente cerrado a 0 – 4 °C. Antes del experimento, las placas de uñas se lavaron suavemente con solución salina normal para eliminar cualquier contaminación, después, rehidrataron colocándolos durante tres horas en un tejido humedecido con solución salina normal. Las muestras de uñas se seleccionaron al azar en cuatro grupos.

Dosificación y Procedimientos para el lavado de la superficie

Preparación de la dosis

La radiactividad de cada grupo es de aproximadamente 0.19 ± 0.01 y 0.22 ± 0.03 µCi/10 µL de soluciones respectivamente, para ^{14}C -**C10** (grupo A), y ^{14}C -ciclopirox (grupo C).

Procedimiento Experimental:

Día del estudio	<u>Grupo A</u>			<u>Grupo C</u>		
	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	

5	6	W	D	C	W	D	C
	7	W	D		W	D	
	8	W	D		W	D	
10	9	W	D	C	W	D	C
	10	W	D		W	D	
	11	W	D		W	D	
15	12	W	D	C	W	D	C
	13	W	D		W	D	
	14	W	D		W	D	
20	15	W		C,N	W		C,N
25	W = una vez al día antes de la dosificación (9 ~ 10 AM). D = una vez al día (9 ~ 10 AM). C = modificador/muestreo de la bola de algodón después de lavar la superficie antes de la dosificación tópica. N = Muestreo de la uña.						

Procedimiento de lavado

El lavado de la superficie se inició en la mañana 10 min antes de la dosificación siguiente, la superficie de la uña se lavó con puntas de algodón en un ciclo, como sigue:

- una punta humedecida con etanol absoluto, después
- una punta humedecida con etanol absoluto, después
- una punta humedecida con jabón líquido IVORY al 50%, después
- una punta humedecida con agua destilada, después
- una punta final humedecida con agua destilada.

Las muestras de lavado de cada ciclo de cada uña se mezclaron y recogieron por ruptura de la punta de algodón en viales de vidrio de escintilación. Alícuotas de 3.0 ml de metanol se añadieron en cada vial para extraer material de prueba. La radioactividad de cada muestra se midió en un contador de centelleo líquido.

Sistema de Incubación

Una celda de difusión de una sola cámara de Teflon (PermeGear, Inc., Hellertown, PA) se usó para mantener cada uña. Para aproximarse a las condiciones fisiológicas, una pequeña bola de algodón humedecida con 0.1 ml de solución salina normal se colocó en la cámara para servir como un lecho de la uña y proporcionar humedad para la placa de la uña. Cada 3 días, 0.1 ml de solución salina normal se inyectó a través de la entrada en la cámara para mantener la bola de algodón húmedo. La placa de la uña se colocó en un saliente en el interior del receptor (1.0 cm de diámetro y 0.5 cm de altura). La superficie ventral (interior) de la uña se colocó hacia abajo y dejó reposar sobre la bola de algodón húmedo. Las células se colocaron en una plataforma de un vidrio grande que mantiene el tanque lleno de solución de fosfato sódico saturado para mantener las células a una humedad constante del 40%.

Instrumento de muestreo

El instrumento de muestreo de uñas tuvo dos partes, una etapa de muestreo de la uña y un taladro. La etapa de muestreo de uña consiste en un soporte de cobre de la uña, tres ajustes, y una captura de polvo de uñas. Tres ajustes permiten el movimiento en dirección vertical. El primer ajuste de mayor grosor (en la parte superior) fue para cambiar la celda cobre y tomar muestras de polvo de la captura. Los otros dos ajustes (inferior) fueron para el proceso de muestreo. El segundo ajuste de mayor grosor permitió el movimiento de 25 mm y el ajuste fino proporciona un movimiento de 0.20 mm. La captura del polvo de uña se colocó entre la célula de cobre y el cortador. La forma interior de la captura invirtió el embudo y el extremo del embudo se conecta a un vacío. Al colocar un papel de filtro circular

dentro del embudo, se capturaron las muestras de polvo de uñas sobre el papel de filtro durante el proceso de muestreo.

Procedimiento de muestreo

5 Después de completar la fase de incubación, la placa de la uña se trasladó de la celda de difusión a un soporte de cobre de la uña limpio para el proceso de muestreo. La placa de la uña se invirtió tal que la superficie ventral (lecho de la uña) se colocó ahora hacia arriba y la dorsal (externa) se colocó la superficie dosificada hacia abajo. El soporte de cobre de uñas tiene una abertura que se encuentra en la parte superior de la etapa. Cuando el proceso de muestreo se inició, el
10 ajuste de mayor grosor se ajustó para mover la posición de la etapa hasta la placa de la uña se ajustó tocando la punta del cortador. Después el taladro se encendió y el ajuste fino se cambió para empujar la etapa más cerca al taladro, eliminando la muestra del núcleo de la uña. Después del proceso anterior, aproximadamente 0.40 - 0.50 mm de profundidad y 7.9 mm de diámetro de muestras pulverizadas de la uña se cosecharon desde el centro de la superficie ventral (lecho de la uña) de la uña.

15 Las muestras de uña en polvo se recogieron en un vial de vidrio de centelleo y pesaron. Alícuotas de 5.0 mL de solueno-350 Packard (Packard Instrument Company, Meriden, CT) se añadió al vial de centelleo para disolver el polvo. La parte superior, las capas intermedias y dorsal del centro de la uña, incluyendo el área de aplicación de la dosis se cortó en el mismo diámetro que el área muestreada y luego se colocó en un vial de centelleo de vidrio con 5.0 mL de solueno-350 Packard. El resto de la uña se colocó también en un vial de centelleo de vidrio con 5.0 mL de solueno-350 Packard.

20 La cantidad de muestra de uña eliminada se midió por la diferencia en el peso de la placa de la uña antes y después de la perforación, y recogiendo el núcleo del polvo.

25 Medición de la radiactividad

Todas las mediciones de radiactividad se realizaron con un Contador de centelleo líquido modelo 1500 (Packard Instrument Company, Downer Grove, Illinois). El contador se auditó para la exactitud usando muestras selladas de estándar con fluorescencia y con fluorescencia desactivada, como se detalla en el manual del instrumento. La eficacia de conteo ^{14}C es igual a o mayor que el 95%. Todas las muestras de uñas pre-tratados con solueno-350 de packard se incubaron a 40 °C durante 48 horas, seguido por la adición 10 mL de cóctel de centelleo (HIONIC-FLUOR, Packard Instrument Company, Meriden, Connecticut). Otras muestras (dosis estándar, lavado de la superficie, y material de lecho) se mezclaron directamente con el cóctel de centelleo Universal ES (ICN Biomedicals, Costa Mesa, California).
35 Las muestras de control de fondo y de prueba se contaron durante 3 minutos cada uno para la radiactividad.

Análisis de Datos

40 Todos los recuentos de muestras (expresadas como dpm) se transcribieron en una hoja de cálculo computarizada (Microsoft Excel). La cantidad individual y media (\pm SD) de equivalente químico de prueba en uña, material de lecho, y muestras lavadas se presentan como dpm, μCi , porcentaje de dosis administrada, y equivalente mg en cada intervalo de tiempo. La concentración de productos químicos de prueba marcados con ^{14}C se calculó a partir del valor basado en la actividad específica de cada producto químico de prueba- ^{14}C . La información de la concentración del producto químico de prueba sin marcar en la formulación tópica se obtuvo de los fabricantes. La concentración total de equivalente químico de prueba es la suma de la concentración de los productos químicos de prueba marcados con ^{14}C y la concentración de productos químicos de prueba sin marcar. El valor de la cantidad total del equivalente químico de prueba en cada muestra de uña se calculó a partir de los valores basados en la radiactividad de la muestra y la relación de mg total del equivalente químico de prueba y la radiactividad del producto químico de prueba. El dato se normalizó dividiendo por el peso de la muestra. La significación estadística de las muestras de uñas de cada dos grupos se analizó
50 por la prueba t.

Terminología

55 Ventral / centro intermedio: Muestra de la uña en polvo perforada desde el centro de la superficie interior (capa exterior del lecho de la uña) aproximadamente 0.3 - 0.5 mm de profundidad a la superficie. El área es debajo del sitio de dosificado del lugar de la uña, pero no incluye la superficie dosificada (superficie dorsal de la uña).

Dorsal / centro intermedio: área inmediata al sitio dosificado.

60 Uña restante: La parte restante de la uña que no se dosificó.

Lecho de soporte: La bola de algodón colocado dentro de la cámara de Teflón de la celda de difusión para proporcionar

humedad a la superficie de la uña y también para recibir los productos químicos que penetran a través de la superficie de la uña.

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

Anillo: Un anillo de plástico colocado en la parte superior de la placa de la uña para prevenir la fuga en el lugar de dosis sobre el resto de la placa de la uña o en el interior de la cámara de la celda.

Lavado de la celda: Lavado con etanol (u otros solventes orgánicos) y jabón/agua del interior de la celda de difusión.

Resultados

Características de las muestras de uñas

Para ambos grupos (Grupo A y Grupo C) se recogieron el espesor de placa de la uña completa, la profundidad de la muestra del núcleo de la superficie ventral eliminada con cortador, el porcentaje del espesor de la uña completa, y el peso real de muestra de la uña en polvo. Ninguna diferencia estadística se encuentra entre los dos grupos ($P > 0.05$).

Peso del equivalente de C10 y ciclopirox normalizados en la uña

FIG. 3 muestra los equivalentes de fármacos normalizados resumidos en cada parte (capa) de las muestras de uñas. Después de la normalización del peso, la concentración del equivalente de **C10** en el dorsal/centro intermedio, ventral/centro intermedio, y las muestras de uñas restantes fue significativamente mayor que la del equivalente de ciclopirox ($p \leq 0.002$).

Equivalente de C10 y Ciclopirox en el lecho que soporta la uña en bola de algodón

FIG. 4 muestra el equivalente resumido de **C10** y ciclopirox en el lecho que soporta las muestras de bolas de algodón cama. Similar al peso equivalente de **C10** normalizado en las muestras de la placa de la uña, la cantidad absoluta de equivalente de **C10** por muestra en bola de algodón en el grupo A (después de 14 días de dosificación) fue significativamente mayor que la del ciclopirox en el grupo C ($p \leq 0.004$). La diferencia de estos dos productos químicos de prueba fue de 250 veces.

Balance de Masa de la radiactividad de C10-[¹⁴C] y ciclopirox-[¹⁴C] después de 14 días del tratamiento

Tabla 5 muestra la recuperación radiactiva resumida del lavado, muestras de uñas, y muestras de en bola de algodón que soportan el lecho. Las recuperaciones de radiactividad acumuladas de carbono-14 fueron 88 ± 9.21 , y 89 ± 1.56 por ciento de dosis aplicada en el grupo A, y grupo C, respectivamente. 88% del material radioactivo se representó.

Conclusión

En este estudio, se estudió la tasa de penetración de [¹⁴C]-**C10** de la formulación tópica Anacor y [¹⁴C]-ciclopirox (8% p/p en la laca comercial) en la uña humana con cuatro dosificaciones diferentes y métodos de lavado.

Los resultados muestran que más cantidad de [¹⁴C]-**C10** que penetra en las partes más profundas de la uña cuando se compara con [¹⁴C]-ciclopirox. Las tablas 3 y 4 muestran que cantidad de equivalente de [¹⁴C]-**C10** en ventral/centro intermedio de la capa de la uña y lecho que soporta la bola de algodón en el grupo A fue estadísticamente superior ($p \leq 0.002$) que el grupo C después de 14 días del periodo de dosificación.

Ejemplo 19

Determinación de la penetración de c10 dentro de la uña humana

El objetivo del presente estudio fue evaluar y comparar la absorción periungueal de **C10** en un vehículo sencillo usando el modelo MedPharm's TurChub® (ver <http://www.medpharm.co.uk>; específicamente <http://www.medpharm.co.uk/downloads/Skin%20and%20nail%20dec%202003.pdf>; visto el 14 de Febrero de 2006). en un experimento a gran escala. Seis réplicas que involucra **C10** se realizaron y las formulaciones Y (8% de ciclopirox p/p en laca comercial) y Z (Loceryl, 5% amorolfina p/v en laca comercial) se usaron como las formulaciones de referencia.

Los siguientes materiales se usaron en los experimentos. Se usaron los materiales sin ninguna modificación.

Una dosis de $40 \mu\text{L}/\text{cm}^2$ del compuesto de prueba **C10** en 50:50 propilenglicol:acetato de etilo, se aplicó cada día a una

muestra de uña de espesor total durante una duración total de cinco días. Ambas formulaciones de referencia se aplicaron también a la misma dosis.

5

Experimento de zona de inhibición TurChub®

10

Placebo, producto de prueba C10 en vehículo y las formulaciones de referencia Y y Z se ensayaron para determinar su inhibición del crecimiento de *Trichophyton rubrum* (*T. rubrum*) después de la penetración a través de un espesor completo de la uña humana usando una medición de la zona de inhibición.

Pruebas de eficacia de la formulación

15

FIGs. 5-9 muestran los resultados obtenidos de los ensayos de la zona de inhibición TurChub. Se puede observar que el **C10** es un agente antifúngico potente, que puede penetrar a través del espesor total de la uña para inducir su efecto contra el organismo objetivo *T. rubrum*. No se observaron zonas de inhibición con las formulaciones de referencia Y y Z o con el placebo para el **C10**. El experimento usando **C10** se repitió por segunda vez para confirmar el resultado y se puede observar a partir de **FIGs. 6 y 7** que **C10** muestra zonas de inhibición del 100%, 67%, 46%, 57%, 38% y 71% en el primer experimento y de 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.

20

A partir de los resultados obtenidos usando el ensayo de zona de inhibición TurChub de MedPharm como un sistema de prueba, el componente de prueba **C10** resultó ser un agente antifúngico potente y demostró resultados superiores frente a las formulaciones de referencia comerciales Y y Z. A partir de estos experimentos parece que el compuesto penetra a través de una barrera de la uña de espesor total para exhibir la actividad antifúngica.

25

Ejemplo 20

Determinación de la penetración del C10 en la uña humana: Dosis respuesta

30

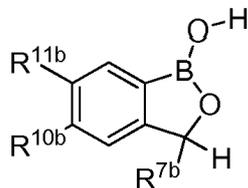
El intervalo de dosis-respuesta óptima para la penetración en la uña humana se determinó para ser entre 1% y 15%. Los experimentos para determinar la dosis-respuesta óptima se llevaron a cabo como sigue.

35

Las pruebas realizadas en diferentes concentraciones del compuesto de ensayo se llevaron a cabo en las uñas derivadas del mismo cadáver. Las uñas del cadáver se hidrataron durante la noche, cortaron en 4 cuadrados de igual tamaño y se colocaron sobre soportes individuales de poloxómero. Los artículos de prueba se formularon en una laca al 1 %, 2.5%, 5%, 7.5%, 10% y 15% p/v. Una dosis de 40 $\mu\text{L}/\text{cm}^2$ dosis se aplicó al centro de la pieza de la uña y las uñas se dejaron durante 24 horas. La uñas se retiraron del soporte de poloxómero. El soporte de poloxómero se analiza para la cantidad de compuesto usando LC/MS/MS.

Reivindicaciones

1. Un compuesto para uso terapéutico, el compuesto tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (IIb):



(IIb)

en donde

R^{7b} es un elemento seleccionado de H, metilo, etilo y fenilo;

R^{10b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, halógeno, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido; y

R^{11b} es un elemento seleccionado de H, OH, NH_2 , SH, metil, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido en donde el término "alquilo" es un grupo alquilo de C_1-C_{10} ;

en donde los sustituyentes para los varios grupos alquilo enumerados son seleccionados de: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-halógeno$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$ en un número que oscila de cero a $(2m'+1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical, y en donde R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno independientemente a grupos hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi, tioalcoxi o arilalquilo; y

en donde los sustituyentes para los varios grupos arilo enumerados son seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR''C(O)NR'R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ y $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi, y fluoro(C_1-C_4)alquilo, en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas; y donde R' , R'' , R''' y R'''' son independientemente seleccionados de hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo.

2. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10b} es un elemento seleccionado de OH, NH_2 , SH, halógeno, fenoxi sustituido o no sustituido, fenilalquiloxi sustituido o no sustituido, feniltio sustituido o no sustituido y fenilalquiltio sustituido o no sustituido.
3. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde un elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es H y el otro elemento seleccionado de R^{10b} y R^{11b} es un elemento seleccionado de halo, metilo, y p-cianofeniloxi.
4. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{7b} es H.
5. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{10b} es fenoxi sustituido.
6. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^{11b} es H.
7. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que es un elemento seleccionado de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-clorofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(4-Cianobenciloxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(2-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-[4-(N,N-Dietilcarbamoil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 1,3-dihidro-1-hidroxi-5-[4-(morfolinocarbonil)fenoxi]-2,1-benzoxaborol, 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-feniltio-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-trifluorometoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-metoxifeniltio)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(4-Carboxifenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 1-hidroxi-5-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]-2,1-benzoxaborol.
8. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que es un elemento seleccionado de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-

(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(2-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol y 5-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.

- 5 **9.** El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación **1**, que es 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.
- 10 **10.** El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación **1**, que es 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.
- 15 **11.** El compuesto para usar de acuerdo con cualquier reivindicación precedente en una forma que es un elemento seleccionado de un hidrato con agua, un solvato con un alcohol, un aducto con un compuesto amino, y un aducto con un ácido.
- 20 **12.** Un compuesto para uso terapéutico, el compuesto se define por cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la sal es una sal de adición básica obtenida al contactar la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un solvente inerte adecuado.
- 25 **13.** Una formulación farmacéutica que comprende:
- a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10**;
 y
 b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 30 **14.** La formulación farmacéutica de la reivindicación **13**, en donde dicho excipiente es un portador tópico farmacéuticamente aceptable
- 35 **15.** La formulación farmacéutica de la reivindicación **13** o reivindicación **14**, en donde dicha formulación es un elemento seleccionado de una laca, loción, crema, gel, ungüento, barra, pasta, espuma, espuma modeladora y aerosol, opcionalmente en donde dicha formulación es un ungüento y además opcionalmente en donde el aerosol proporciona el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **1 a 10** en una solución acuoso y/o alcohólica.
- 40 **16.** La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13 a 15**, en donde dicha formulación comprende adicionalmente uno o más elementos seleccionados de un emulsionante, emoliente, antioxidante, conservante, agente quelante, agente de neutralización, agente mejorador de la viscosidad, potenciador de la penetración, agente antiinflamatorio, vitamina, agente anti-envejecimiento, protector solar, y agente para el tratamiento de la acné, y/o en donde dicha formulación comprende adicionalmente un elemento seleccionado del grupo que consiste en un espesante, un portador en fase gel, incrementador de penetración de la uña, y un agente mejorador de la viscosidad.
- 45 **17.** La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13 a 16**, en donde dicha formulación comprende un agente quelante, opcionalmente en donde dicho agente quelante es seleccionado del grupo seleccionado de ácido cítrico, ácido etileno diamina tetraacético (EDTA), ácido etilenglicol-bis(beta-aminoetil éter)-N,N,N',N'-tetraacético (EGTA) y ácido 8-amino-2-[(2-amino-5-metilfenoxi)metil]-6-metoxiquinolina-N,N,N',N'-tetraacético, sal tetrapotásica (QUIN-2), y/o en donde dicho agente quelante está presente en una cantidad de entre 0.005% a 2% en peso.
- 50 **18.** La formulación farmacéutica de la reivindicación **17**, en donde dicho agente quelante es ácido etileno diamina tetraacético.
- 55 **19.** La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13 a 18**, en donde dicha formulación comprende un antioxidante, opcionalmente en donde dicho antioxidante es seleccionado del grupo que consiste en hidroxitolueno butilado, ácido ascórbico, ascorbato sódico, ascorbato cálcico, palmitato ascórbico, hidroxianisol butilado, 2,4,5-trihidroxibutirofenona, 4-hidroximetil-2,6-di-terc-butilfenol, ácido eritórbico, goma guaiac, galato de propilo, ácido tioldipropiónico, tioldipropionato de dilaurilo, terc-butilhidroquinona y tocoferoles tales como vitamina E, y similares, que incluyen sales farmacéuticamente aceptables y ésteres de estos compuestos, opcionalmente en donde dicho antioxidante es hidroxitolueno butilado, y además opcionalmente en donde dicho antioxidante está presente en una cantidad de aproximadamente 0.001 a 0.5 % en peso, de preferencia 0.05 a aproximadamente 0.5 % en peso, con mayor preferencia 0.1 %.
- 60

- 5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
20. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **19**, en donde dicha formulación comprende petróleo o derivado de petróleo, y/o en donde dicha formulación comprende un elemento seleccionado de alcohol cetearílico, alcohol cetílico, alcohol estearílico, cera emulsificante, monoestearato de glicerilo, diestearato de glicerilo, diestearato de etilenglicol, triestearato de sorbitán, monoestearato de propilenglicol, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, monolaurato de dietilenglicol, monopalmitato de sorbitán, dioleato de sacarosa, estearato de sacarosa, lauril éter de polioxietileno, estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (21), monoestearato de polioxietileno, monoestearato de polioxietileno sorbitán, monooleato de polioxietileno sorbitán, monolaurato de polioxietileno sorbitán y oleato de sodio, y/o en donde dicha formulación comprende monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, y/o en donde dicha formulación comprende cera, y/o en donde dicha formulación comprende alcohol, y/o en donde dicha formulación comprende alcohol y agua.
 21. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **20**, en donde dicha formulación comprende uno o más elementos seleccionados de etanol y propilenglicol.
 22. La formulación farmacéutica de la reivindicación **13**, que comprende: aproximadamente 20% de propilenglicol; aproximadamente 70% de etanol y aproximadamente 10% de dicho compuesto; o aproximadamente 70% de etanol; aproximadamente 20% de poli(vinil metil éter-alt-monobutil éster de ácido maleico) y aproximadamente 10% de dicho compuesto, o aproximadamente 56% etanol; aproximadamente 14% agua; aproximadamente 15% poli(2-hidroxietil metacrilato); aproximadamente 5% sebacato de dibutilo y aproximadamente 10% de dicho compuesto, o aproximadamente 55% de etanol; aproximadamente 15% de acetato de etilo; aproximadamente 15% poli(acetato de vinilo); aproximadamente 5% de sebacato de dibutilo y aproximadamente 10% de dicho compuesto.
 23. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **21**, en donde dicho compuesto está presente en dicha formulación en una concentración de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15% p/v, opcionalmente, de aproximadamente 0.1 % a aproximadamente 12.5% p/v, opcionalmente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 5% p/v, opcionalmente, de aproximadamente 2% a aproximadamente 8% p/v, y opcionalmente, de aproximadamente 4% a aproximadamente 9% p/v.
 24. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **21**, en donde dicho compuesto está presente en una forma que es un elemento seleccionado de un hidrato con agua, un solvato con un alcohol, un aducto con un compuesto amino, y un aducto con un ácido.
 25. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **24**, en donde dicha formulación farmacéutica es para administración en un sitio que es la piel o la uña o el pelo o la piel que rodea la uña o la piel que rodea el pelo.
 26. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **24**, en donde la formulación farmacéutica se administra a un animal que es seleccionado del grupo que consiste de un humano, ganado, cabra, cerdo, oveja, caballo, vaca, toro, perro, conejillo de indias, gerbo, conejo, gato, pollo y pavo, en donde opcionalmente el animal es un humano.
 27. La formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **26** que incluye además un agente farmacéuticamente eficaz adicional, en donde la formulación es una formulación farmacéutica tópica y en donde la formulación incluye además un agente anti-inflamatorio seleccionado del grupo que consiste de: bisabolol, Mentolato, dapsona, aloe e hidrocortisona.
 28. Un compuesto que es un elemento seleccionado de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-clorofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(4-Cianobenciloxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(2-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-[4-(N,N-Dietilcarbamoil)fenoxi]-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 1,3-dihidro-1-hidroxi-5-[4-(morfolinocarbonil)fenoxi]-2,1-benzoxaborol, 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-feniltio-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-trifluorometoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-metoxifenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-metoxifeniltio)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(4-Carboxifenoxi)-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 1-hidroxi-5-[4-(tetrazol-1-il)fenoxi]-2,1-benzoxaborol.
 29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **28**, que es un elemento seleccionado de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 6-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(2-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, 5-(3,4-

dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol y 5-(3-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.

- 5
30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **28**, que es 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.
- 10
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación **28**, que es 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol.
- 15
32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones **28** a **31** en una forma que es un elemento seleccionado de un hidrato con agua, un solvato con un alcohol, un aducto con un compuesto amino, y un aducto con un ácido.
- 20
33. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones **28** a **31** en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la sal es una sal de adición básica obtenida al contactar la forma neutra de dicho compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un solvente inerte adecuado.
- 25
34. Una formulación en gel tópica que comprende:
- (a) un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones **1** a **10**; y
- (b) un portador en fase gel.
- 30
35. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones **1** a **12** o una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **27** para la administración tópica.
- 35
36. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones **1** a **12** o una formulación farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones **13** a **27** para usar en el tratamiento de la inflamación.
- 40
37. El uso de 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación farmacéutica que comprende 5-(4-cianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la sal es una sal de adición básica obtenida al contactar la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un solvente inerte adecuado.
- 40
38. El uso de 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable para preparar una formulación farmacéutica que comprende 5-(3,4-dicianofenoxi)-1,3-dihidro-1-hidroxi-2,1-benzoxaborol, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y el excipiente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde la sal es una sal de adición básica obtenida al contactar la forma neutra del compuesto con una cantidad suficiente de la base deseada en un solvente inerte adecuado.

FIGURA 1A

	MIC (ug/mL)							
	<i>C. albicans</i> ATCC 90028	<i>C. albicans</i> F56	<i>C. neoformans</i> F285	<i>A. fumigatus</i> ATCC 13073	<i>T. mentagrophytes</i> F311	<i>S. cerevisiae</i> ANA309	<i>T. rubrum</i> F296	<i>T. rubrum</i> F296 con 5% Queratina
C1	1	2	2	1	2	0.5	1	1
C2	2	0.5	1	2	4		8	8
C3	16	32	32	16	16	4	32	
C4	64	64	> 64	32	32	8	32	
C5	4	8	2	2	4	0.25	4	
C6	8	16	8	16	16	64	16	
C7	> 64	> 64	> 64	> 64	32	4	64	
C8	2	2	8	2	4	2	8	
C9	> 64	> 64	> 64	> 64	64	>64	64	

FIGURA 1B

C10	0.5	0.5	0.25	0.25	≤0.5	<0.06	1	2
C11	32	32	32	32	2	2	4	
C12	256					>64		
C13	16					2	16	
C16	32					8	16	
C17	64	64	64	16	4	16	8	
C18						2		
C19						0.5	8	
C20						8		
C21						4		
C22						>64		
C23						>64		

FIGURA 1C

C24						16		
C25						>64		
C26						>64		
C27						>64		
C28						<0.06	4	
C31						8		

EJEMPLO 2A

Hongo	Caldo Usado	MIC ($\mu\text{g/mL}$)				
		(C10)	Ciclopirox	Terbinafina	Fluonazol	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	≤ 0.12
<i>C. albicans</i> F56	RPMI	0.5	nt	nt	>64	0.25
<i>C. glabrata</i> ATCC 90030	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	64	nt	≤ 0.5
<i>C. krusei</i> ATCC 44507	RPMI + MOPs	1	≤ 0.5	64	nt	≤ 0.5
<i>C. neoformans</i> F285	RPMI	0.25	nt	nt	2	≤ 0.12
<i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	256	nt	1
<i>E. floccosum</i> ATCC 52066	RPMI + MOPs	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>F. solani</i> ATCC 36031	RPMI + MOPs	≤ 0.5	4	64	nt	>256
<i>M. furfur</i> ATCC 44344	Urea	1	≤ 0.5	2	nt	≤ 0.5
<i>M. pachydermatis</i> ATCC 96746	Urea	1	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>M. sympodialis</i> ATCC 44031	Urea	1	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>M. audouinii</i> ATCC 42558	RPMI + MOPs	2	1	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>M. canis</i> ATCC 10214	RPMI + MOPs	2	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>M. gypseum</i> ATCC 24103	RPMI + MOPs	2	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5
<i>T. mentagrophytes</i> F311	RPMI + MOPs	1	0.5	≤ 0.5	32	≤ 0.12
<i>T. rubrum</i> F296	RPMI + MOPs	1	1	≤ 0.5	1	≤ 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	≤ 0.5	≤ 0.5	nt	≤ 0.5

np = Sin probar

EJEMPLO 2B

Hongo	Caldo Usado*	MFC ($\mu\text{g/ml}$)			
		(C10)	Ciclopirox	Terbinafina	Itraconazol
<i>T. mentagrophytes</i> F311	RPMI + MOPs	16	1	≤ 0.5	4
<i>T. rubrum</i> F296	RPMI + MOPs	8	2	≤ 0.5	4

FIGURA 3

<i>Muestras de uñas</i>	<i>Radioactividad como mg equivalente/g de muestras de uñas</i>		
	<i>Grupo A (C10)</i>	<i>Grupo C (Ciclopirox)</i>	<i>Valor P (prueba-t)</i>
<i>Dorsal / centro intermedio</i>	25.65 ± 8.80	7.40 ± 3.47	0.0008
<i>Ventral / centro intermedio</i>	20.46 ± 4.72	3.09 ± 2.07	0.0001
<i>Uñas restantes</i>	26.06 ± 12.41	4.38 ± 2.73	0.0022

* *Los datos representan la media ± S.D. de cada grupo (n=6).*

FIGURA 4

<i>Día de la muestra</i>	<i>Radioactividad como mg equivalente/g de muestras de uñas</i>		
	<i>Grupo A (C10)</i>	<i>Grupo C (Ciclopirox)</i>	<i>Valor P (prueba-t)</i>
<i>Día 3</i>	0.0609 ± 0.0605	0.0011 ± 0.0020	0.0043
<i>Día 6</i>	0.1551 ± 0.1314	0.0013 ± 0.0027	0.0022
<i>Día 9</i>	0.3892 ± 0.3714	0.0018 ± 0.0030	0.0022
<i>Día 12</i>	0.6775 ± 0.6663	0.0014 ± 0.0019	0.0022
<i>Día 15</i>	0.9578 ± 0.6106	0.0033 ± 0.0041	0.0022
<i>Total</i>	2.2405 ± 1.7325	0.0089 ± 0.0131	0.0022

* Los datos representan la media ± S.D. de cada grupo (n=6).

FIGURA 5



FIGURA 6

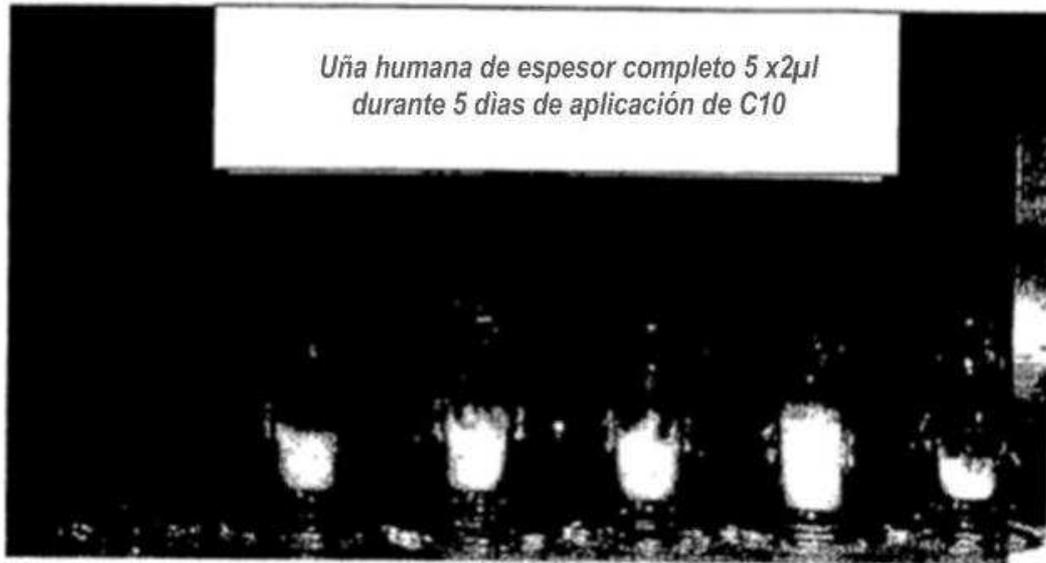


FIGURA 7

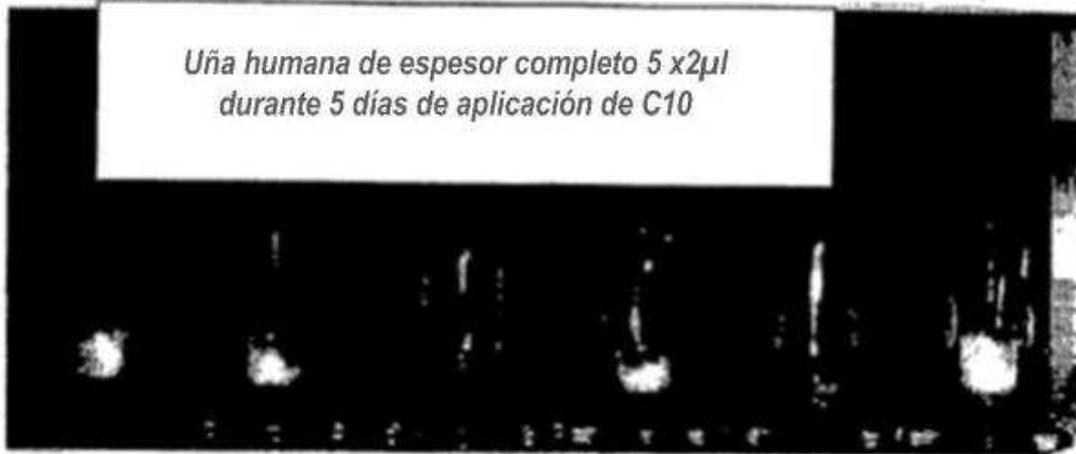


FIGURA 8



FIGURA 9

