



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 333 244**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/69 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05856817 .1**

(96) Fecha de presentación : **14.06.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1765360**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **28.03.2007**

(54) Título: **Usos antivirales de complejos de ácido borínico.**

(30) Prioridad: **14.06.2004 US 579419 P**

(73) Titular/es: **Anacor Pharmaceuticals, Inc.**
1020 East Meadow Circle
Palo Alto, California 94303, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOP: **18.02.2010**

(72) Inventor/es: **Bellinger-Kawahara, Carolyn;**
Maples, Kirk R. y
Plattner, Jacob J.

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente: **18.02.2010**

(74) Agente: **Lazcano Gainza, Jesús**

ES 2 333 244 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

Usos antivirales de complejos de ácido borónico.

5 1 Referencia cruzada a solicitudes de patente estadounidense relacionadas

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio en virtud del artículo 119(e) 35 U.S.C de la solicitud de patente estadounidense provisional con número de serie 60/579.419, presentada el 14 de junio de 2004.

10 2 Antecedentes de la invención

2.1 Campo de la invención

15 La presente invención se refiere al campo de compuestos antivirales de éster de ácido borónico y a usos de los mismos, así como a la preparación y al uso de estos compuestos, y composiciones farmacéuticas de los mismos.

2.2 La técnica relacionada

20 Un sello distintivo de la era moderna de la medicina ha sido la disminución de la morbilidad asociada con infecciones bacterianas y fúngicas. Sin embargo, no se han obtenido éxitos similares contra diversas infecciones virales.

25 Los virus están implicados en una variedad de enfermedades animales y humanas. Numerosos enfoques se han propuesto para combatir estos patógenos que incluyen, pero no se limitan a, herpesvirus 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), virus influenza A, B y C (ortomixovirus), virus parainfluenza 1-4, virus sincicial, virus de Epstein Barr, rinovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poliovirus, virus de Coxsackie, virus ECHO, virus de la rubeola, virus de la varicela zóster, virus neurodermatrófico, virus de la viruela, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, B y C, papovirus, virus de la rabia, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus del Nilo Occidental y virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG). La tabla 1 ilustra diversos virus y sus enfermedades humanas asociadas.

30 Un enfoque en el desarrollo de compuestos antivirales ha sido identificar compuestos que interfieren con el metabolismo y la replicación viral normales en células huésped infectadas. Durante la selección de nuevos compuestos de éster borónico, se ha encontrado que algunos de estos compuestos muestran actividad antiviral en sistemas de ensayo en cultivo celular.

35

TABLA 1

	Categoría de virus	Enfermedades humanas pertinentes
40		Virus de ARN
45	<i>Picornaviridae</i>	Polio
		Hepatitis A humana
		Rinovirus humano
50	<i>Togaviridae y</i>	Rubeola (sarampión alemán)
	<i>Flaviviridae</i>	Fiebre amarilla
	<i>Coronaviridae</i>	Coronavirus respiratorio humano (HCY)
55		Síndrome respiratorio agudo grave (SAM)
	<i>Rhabdoviridae</i>	<i>Lyssavirus</i> - Rabia
60	<i>Paramyxoviridae</i>	<i>Paramixovirus</i> - Paperas
		<i>Morbivirus</i> - Sarampión
		<i>Pneumovirus</i> - Virus respiratorio sincicial
65	<i>Orthomyxoviridae</i>	Influenza

ES 2 333 244 T3

TABLA 1 (continuación)

5	<i>Bunyaviridae</i>	<i>Bunyavirus</i> - Bunyamwera (BUN) <i>Hantavirus</i> - Haantan (HTN)
10		<i>Nairovirus</i> - Fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (FHCC) <i>Phlebovirus</i> - Fiebre por flebótomos (SNF)
15	<i>Arenaviridae</i>	<i>Uukuvirus</i> - Uukuniemi (UUK) Fiebre del valle del rift (RVFN)
20		<i>Junin</i> - Fiebre hemorrágica argentina <i>Machupo</i> - Fiebre hemorrágica boliviana <i>Lassa</i> - Fiebre de Lassa
25		<i>LCM</i> - Coriomeningitis linfocítica aséptica
30	<i>Reoviridae</i>	<i>Rotavirus</i> <i>Reovirus</i> <i>Orbivirus</i>
35	<i>Retroviridae</i>	Virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) Virus de la inmunodeficiencia humana 2 (VIH-2) Virus de la inmunodeficiencia simia (VIS)
40		Virus de ADN
45	<i>Papovaviridae</i> <i>Adenoviridae</i> <i>Parvoviridae</i> <i>Herpesviridae</i>	Virus pediátricos que residen en el riñón Dificultad respiratoria en humanos y algunas infecciones oculares profundas Dificultad gastrointestinal en humanos (Virus de Norwalk) Virus herpes simple 1 (VHS-1) Virus herpes simple 2 (VHS-2) Citomegalovirus humano (CMVH) Virus de la varicela zóster Virus de Epstein-Sam (VEB)
50		Virus de Epstein-Sam (VEB) Virus de herpes humano 6 (VHH6)
55	<i>Poxviridae</i>	<i>Orthopoxvirus</i> es un subgénero de viruela
60	<i>Hepadnaviridae</i>	Virus de la hepatitis B (VHB) Virus de la hepatitis C (HCY)

65 Muchos de los compuestos existentes actualmente en uso para el tratamiento de enfermedades virales están sujetos a mecanismos de resistencia, son costosos de fabricar, no tratan adecuadamente a los pacientes o tienen efectos secundarios adversos. Por tanto, existe una necesidad continua de nuevos compuestos que sirvan para eliminar los virus, para inhibir la replicación viral o para bloquear la acción patógena de los virus.

ES 2 333 244 T3

Por tanto, sigue existiendo una necesidad en las técnicas medicas de compuestos antivirales, más eficaces, novedosos, especialmente para el tratamiento de infecciones que son o bien intrínsecamente poco sensibles o bien resistentes a las terapias disponibles actualmente.

5 3. Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención describe compuestos antivirales de éster de ácido borínico. Estos compuestos son derivados de borinato, especialmente complejos de ácido borínico, e incluyen tales compuestos como derivados de ácidos picolínicos útiles como agentes antivirales.

10 Los compuestos antivirales de boro útiles en la invención se proporcionan también como composiciones farmacéuticas que pueden administrarse a un animal, lo más preferiblemente un ser humano, para el tratamiento de una enfermedad que tiene una etiología viral, o una infección oportunista con un virus, en un animal, lo más preferiblemente un ser humano, tal como un paciente en un estado de salud inmunológicamente comprometido o debilitado.

15 En realizaciones preferidas, los compuestos antivirales de éster de ácido borínico útiles en las composiciones de la presente invención tienen las estructuras dadas por la fórmula 4, con sustituyentes preferidos tal como se describe en el presente documento.

20 La divulgación proporciona también métodos para preparar compuestos antivirales y composiciones farmacéuticas de los mismos, y métodos de uso terapéutico de dichos compuestos. También se contemplan las realizaciones envasadas y en kits, de los compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de infecciones virales.

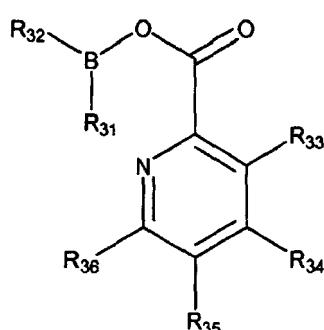
25 La invención se refiere también al uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones virales, preferiblemente herpesvirus 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), virus influenza A, B y c, virus parainfluenza 1-4, virus sincicial, virus de Epstein-Barr, rinovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poliovirus, virus de Coxsackie, virus ECHO, virus de la rubeola, virus de la varicela zóster, virus neurodermatrópico, virus de la viruela, citomegalovirus, virus de la hepatitis A, B y C, papovirus, virus de la rabia, virus de la fiebre amarilla, virus del dengue, virus del Nilo Occidental y virus del síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), usando los compuestos dados a conocer en el presente documento.

30 4. Descripción de algunas realizaciones de la invención

35 Esta invención proporciona agentes antivirales para usar compuestos antivirales de boro, para el tratamiento y/o la prevención de infecciones provocadas por virus.

36 Los compuestos de éster de ácido borínico útiles en las composiciones de la presente invención tienen la fórmula estructural 4:

40 En un aspecto, la invención proporciona un compuesto para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, teniendo el compuesto la estructura (fórmula 4):



55 **Fórmula 4**

60 o sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables; en la que B es boro y O es oxígeno;

65 R₃₁ y R₃₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido.

70 R₃₃ y R₃₆ se seleccionan del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, arilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, dialquilamino, diarilamino, alquilamino, arilamino, carboxialquiloxilo, heterocicloloxilo, heterociclico, carboxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, aloxicarbonilo, carbamoflo, hidroxilo, alcoxilo, ariloxilo, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, dialquilsul-

ES 2 333 244 T3

famolfo, alquilsulfamolfo, sulfamolfo, sulfonilo, ciano, halo, nitro, alquilcarbamoilo, en la que cada uno de los restos mencionados anteriormente están opcionalmente sustituidos. Opcionalmente R_{35} y R_{36} , junto con los átomos de anillo a los que están unidos, forman un anillo aromático opcionalmente sustituido.

- 5 En algunas realizaciones de la invención, los compuestos de fórmula 4 incluyen aquéllos para los que uno de R_{31} y R_{32} es arilo opcionalmente sustituido. En realizaciones más específicas, los compuestos de fórmula 4 incluyen aquéllos para los que tanto R_{31} como R_{32} son arilo opcionalmente sustituido. Aún más específicos son aquellos compuestos de fórmula 4 en la que tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos. Realizaciones aún más específicas son aquellas en la que tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos y R_{33} - R_{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino y carboxilo. En realizaciones aún más específicas en las que tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos y R_{33} - R_{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino y carboxilo. El fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, $-(CH_2)_kOH$ (en el que $k = 1, 2$ ó 3), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH$ -alquilo, $-CH_2N(alquilo)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHalquilo$, $-CON(alquilo)_2$, $-OH$, $-alcoxilo$, $-ariloxilo$, $-SH$, $-S-alquilo$, $-S-arilo$, $-S(O)alquilo$, $-S(O)$ arilo, $-SO_2alquilo$, $-SO_2N(alquilo)_2$, $-SO_2NH$ -alquilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_3H$, $-SO_3H$, $-SCF_3$, $-CN$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, amino, amino sustituido, $-NHSO_2alquilo$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$ -alquilo, $-OCH_2CH_2(alquilo)_2$, oxazolidin-2-ilo y oxazolidin-2-ilo sustituido con alquilo. Realizaciones más específicas incluyen aquéllos en los que al menos uno de R_{33} - R_{36} es hidroxilo o amino, y, aún más específicamente, en los que R_{33} es hidroxilo y R_{34} - R_{36} son hidrógeno. De estos últimos compuestos, compuestos más específicos incluyen aquéllos para los que el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo.
- 10 Entre estos compuestos de fórmula 4, los compuestos preferidos incluyen aquéllos en los que tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos y R_{33} - R_{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino o carboxilo, el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, $-(CH_2)_kOH$ (en el que $k = 1, 2$ ó 3), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH$ -alquilo, $-CH_2N(alquilo)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHalquilo$, $-CON(alquilo)_2$, $-OH$, $-alcoxilo$, $-ariloxilo$, $-SH$, $-S-alquilo$, $-S(arilo)$, $-S(O)alquilo$, $-SO_2N(alquilo)_2$, $-SO_2NH$ -alquilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_3H$, $-SCF_3$, $-CN$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, amino, amino sustituido, $-NHSO_2alquilo$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$ -alquilo, $-OCH_2CH_2(alquilo)_2$, oxazolidin-2-ilo y oxazolidin-2-ilo sustituido con alquilo. Realizaciones más específicas incluyen aquéllos en los que al menos uno de R_{33} - R_{36} es hidroxilo o amino, y, aún más específicamente, en los que R_{33} es hidroxilo y R_{34} - R_{36} son hidrógeno. De estos últimos compuestos, compuestos más específicos incluyen aquéllos para los que el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo.
- 15
- 20
- 25
- 30

Otros compuestos más específicos que tienen la estructura mostrada en la fórmula 4 son aquéllos para los que R_{33} es hidroxilo y R_{34} - R_{36} son hidrógeno y tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituido en el que el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo y el halógeno es cloro. Compuestos más específicos son aquéllos en los que R_{33} es hidroxilo y R_{34} - R_{36} son hidrógeno y tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos, en el que el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo, y el halógeno es cloro y el alquilo es metilo. De estos compuestos, es particularmente útil la (bis(3-cloro-4-metilfenil)boriloxi)(3-hidroxipiridin-2-il)metanona, incluyendo sus sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En aún otras realizaciones de la invención, los compuestos mostrados en la fórmula 4 incluyen aquéllos en los que tanto R_{31} como R_{32} son fenilo opcionalmente sustituidos y R_{33} - R_{36} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino y carboxilo. El fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, $-(CH_2)_kOH$ (en el que $k = 1, 2$ ó 3), $-CH_2NH_2$, $-CH_2NH$ -alquilo, $-CH_2N(alquilo)_2$, $-CO_2H$, $-CO_2$ alquilo, $-CONH_2$, $-CONHalquilo$, $-CON(alquilo)_2$, $-OH$, $-alcoxilo$, $-ariloxilo$, $-SH$, $-S-alquilo$, $-S(arilo)$, $-S(O)alquilo$, $-SO_2N(alquilo)_2$, $-SO_2NH$ -alquilo, $-SO_2NH_2$, $-SO_3H$, $-SCF_3$, $-CN$, halógeno, $-CF_3$, $-NO_2$, amino, amino sustituido, $-NHSO_2alquilo$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH$ -alquilo, $-OCH_2CH_2(alquilo)_2$, oxazolidin-2-ilo y oxazolidin-2-ilo sustituido con alquilo, y R_{36} es amino, R_{33} es hidroxilo, y R_{34} y R_{35} son hidrógeno. De estos compuestos, los compuestos útiles incluyen aquéllos en los que el fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo. Realizaciones útiles más específicas son aquéllas en las que el halógeno es cloro. De estos compuestos, el compuesto (bis(3-clorofenil)boriloxi)(6-amino-3-hidroxipiridin-2-il)metanona, incluyendo sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables, tiene propiedades útiles.

55 En algunas realizaciones, los compuestos discutidos anteriormente en el presente documento con respecto a la fórmula 4 se usan para tratar una enfermedad viral asociada con un virus seleccionado del grupo que consiste en: *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramyxoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*.

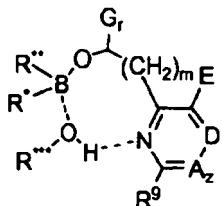
60 Las estructuras de la invención permiten también interacciones con el disolvente que pueden proporcionar estructuras (tales como la fórmula 4) que incluyen átomos derivados del disolvente que se encuentran con los compuestos de la invención durante los procedimientos de síntesis y usos terapéuticos. Por tanto, tales estructuras de disolvente pueden introducirse a sí mismas dentro de al menos alguno de los compuestos de la invención, especialmente entre los átomos de boro y nitrógeno, para aumentar el tamaño de anillo de tales compuestos en uno o dos átomos. Por ejemplo, cuando el anillo de boro de una estructura de la invención comprende 5 átomos, incluyendo, por ejemplo, el boro, un nitrógeno, un oxígeno y 2 carbonos, la introducción de un átomo de disolvente entre el boro y el nitrógeno proporcionaría un anillo de 6 ó 7 miembros, en un ejemplo, el uso de disolventes de hidroxilo y amino proporcionaría

estructuras que contienen un oxígeno o nitrógeno entre el anillo de boro y los átomos de nitrógeno para aumentar el tamaño del anillo. Tales estructuras se contemplan expresamente en la presente invención, preferiblemente cuando R*** es H o alquilo.

5

10

15



Fórmula 6

Tal como se usan en el presente documento, los términos siguientes tienen el sentido establecido a menos que se defina específicamente de otra manera en esta solicitud:

20

Por "alquilo" en la presente invención se entiende grupos alquilo de cadena lineal o ramificada, que tienen 1-10 átomos de carbono y preferiblemente 1-6 átomos de carbono. Los términos "alquilo inferior" y "alquilo C₁-C₆" se refieren ambos a grupos alquilo de 1-6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos alquilo incluye, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo y 3-metilpentilo.

25

Por "alquilo sustituido" se entiende un grupo alquilo que tiene desde 1 hasta 5 y preferiblemente de 1 a 3, y más preferiblemente 1 sustituyente seleccionado de alcoxilo, alcoxilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxilo, amino, amino sustituido, carboxilo, -carboxil-alquilo, amido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-amino, -SO₂-amino sustituido, -SO₂-OH, -SCF₃, ciano, halo, nitró y -NHSO₂alquilo.

30

Por "alquilo inferior sustituido" se entiende un grupo alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 y preferiblemente de 1 a 3 y más preferiblemente 1 sustituyente tal como se definió anteriormente para alquilo sustituido.

35

Por "alquileno" se entiende un grupo alquilo divalente que tiene de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 átomos de carbono, y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Se ejemplifica este término en grupos tales como metileno, 1,2-etileno, 1,3-n-propileno, 1,4-n-butileno, 2-metilo, 4-propileno y similares.

40

Por "alquileno sustituido" se entiende un grupo alquileno que tiene desde 1 hasta 5 y preferiblemente de 1 a 3, y más preferiblemente 1 sustituyente tal como se definió anteriormente para alquilo sustituido.

45

Por "alcoxilo", "alcoxilo inferior" y "alcoxilo C₁-C₆" se entienden grupos alcoxilo de cadena lineal o ramificada que tienen 1-6 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, pentoxilo, 2-pentilo, isopentoxilo, neopentoxilo, hexoxilo, 2-hexoxilo, 3-hexoxilo y 3-metilpentoxilo.

50

Por "alcoxilo sustituido" se entiende -O-alquilo sustituido.

55

Por "alcoxilo inferior sustituido" se entiende un grupo -O-alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 y preferiblemente de 1 a 3, y más preferiblemente 1 sustituyente tal como se define anteriormente para alquilo sustituido.

Por "alquilcarboniloxilo" se entiende -O-C(O)-alquilo.

60

Por "hidroxialquilo" se entiende alquilo sustituido con hidroxilo.

Por "hidroxialcoxilo" se entiende alcoxilo sustituido con hidroxilo.

65

Por "carboxialquilonoxilo" se entiende -O-alquil-COOH y sales del mismo.

Por "alquiloxicarbonilo" se entiende -C(O)-O-alquilo.

70

Por "alquenilo" en la presente invención se entiende un grupo alquenilo que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono, y que tiene al menos 1 y preferiblemente 1 sitio de insaturación de alquenilo. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen, por ejemplo, vinilo, alilo, n-but-2-en-1-ilo y similares.

ES 2 333 244 T3

Por “alquenilo sustituido” se entiende un grupo alquenilo que tiene desde 1 hasta 3 sustituyentes y preferiblemente un sustituyente seleccionado de alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxilo, amino, amino sustituido, carboxilo, -carboxil-alquilo, amido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-amino, -SO₂-amino sustituido, -SO₂-OH, -SCF₃, ciano, halo, -NHSO₂alquilo y -C(O)SO₂-alquilo con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no es en un átomo de carbono de vinilo.

Los términos alquenilo y alquenilo sustituido abarcan los isómeros tanto cis como trans así como las mezclas de los mismos.

Por “alquinilo” se entiende un grupo alquinilo que tiene desde 2 hasta 6 átomos de carbono y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono y que tiene al menos 1 y preferiblemente 1 sitio de insaturación de alquinilo. Ejemplos de grupos alquinilo incluyen, por ejemplo, acetilenilo, propargilo, n-but-2-in-1-ilo y similares.

Por “alquinilo sustituido” se entiende un grupo alquinilo que tiene desde 1 hasta 3 sustituyentes y preferiblemente un sustituyente seleccionado de alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxilo, amino, amino sustituido, carboxilo, -carboxil-alquilo, amido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-amino, -SO₂-amino sustituido, -SO₂-OH, -SCF₃, ciano, halo, nitro, -NHSO₂alquilo y -C(O)SO₂-alquilo con la condición de que cualquier sustitución de hidroxilo o tiol no sea en un átomo de carbono acetilénico.

Por “amino” se entiende -NH₂.

Por “amino sustituido” se entiende un grupo -NRR’ en el que R’ y R” se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido o en el que R’ y R” y el átomo de nitrógeno unido a los mismos, forman un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido con la condición de que R’ y R” y no ambos hidrógenos.

Por “alquilamino” se entiende -NH-alquilo.

Por “aminoalquilo” se entiende -alquilen-NH₂.

Por “dialquilamino” se entiende -N(alquil)(alquilo), en el que cada alquilo puede ser igual o diferente.

Por “(alquilamino)alquilo” se entiende -alquilen-NH-alquilo, en el que cada alquilo puede ser igual o diferente.

Por “(dialquilamino)alquilo” se entiende -alquilen-N(alquil)(alquilo), en el que cada alquilo puede ser igual o diferente.

Por “arilamino” se entiende -NH-arilo, en el que arilo se define más adelante.

Por “alquilsulfonilamino” se entiende -NH-SO₂alquilo.

Por “arilsulfonilamino” se entiende -NH-SO₂arilo, en el que arilo se define más adelante.

Por “diarilamino” se entiende -N(aril)(arilo), en el que cada arilo puede ser igual o diferente, y arilo se define más adelante.

Por “aciloxilo” se entiende los grupos -OC(O)alquilo, -O(C)alquilo sustituido, -OC(O)alquenilo, -OC(O)alquenilo sustituido, -OC(O)alquinilo, -OC(O)alquinilo sustituido, -OC(O)arilo, -OC(O)arilo sustituido, -OC(O)cicloalquilo, -O(C)cicloalquilo sustituido, -OC(O)heteroarilo, -OC(O)heteroarilo sustituido, -OC(O)heterocíclico y -OC(O)heterocíclico sustituido.

Por “alquiloxicarbonilo” se entiende -C(O)-Oalquilo.

Por “amido” o “carbamóilo” se entiende -C(O)amino y -C(O)amino sustituido.

Por “alquilcarbamóilo” se entiende -C(O)-NH-alquilo.

Por el término “halógeno” o “halo” se entiende flúor, bromo, cloro y yodo.

Por “cicloalquilo”, por ejemplo, cicloalquilo C₃-C₇, se entiende grupos cicloalquilo que tienen 3-7 átomos tales como, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo,

Por “cicloalquilo sustituido” se entiende un grupo cicloalquilo que tiene desde 1 hasta 3 y preferiblemente un sustituyente seleccionado de alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico

ES 2 333 244 T3

sustituido, hidroxilo, amino, amino sustituido, carboxilo, -carboxil-alquilo, amino, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-amino, -SO₂-amino sustituido, -SO₂-OH, -SCF₃, ciano, halo, nitro, -NHSO₂alquilo, -C(O)SO₂-alquilo, ceto(C=O) y tioceto (C=S).

5 Por el término “cicloalquiloxilo” o “cicloalquiloxilo sustituido” se entiende -O-cicloalquilo y -O-cicloalquilo sustituido.

10 Por “arilo” se entiende un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo), o múltiples anillos condensados en el que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo, antrilo o fenantrilo) siempre que el punto de unión sea un átomo de carbono aromático.

15 Por “arilo sustituido” se entiende un grupo arilo que tiene desde 1 hasta 3 y preferiblemente un sustituyente seleccionado de aciloxilo, alquilo, alquilo sustituido, alcoxilo, alcoxilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, ariloxilo, ariloxilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, hidroxilo, amino, amino sustituido, carboxilo, -carboxil-alquilo, amido, tiol, alquiltio, alquiltio sustituido, ariltio, ariltio sustituido, -SO₂-alquilo, -SO₂-amino, -SO₂-amino sustituido, -SO₂-OH, -SCF₃, ciano, halo, nitro, -NHSO₂alquilo y -C(O)SO₂-alquilo. En una realización, el grupo arilo sustituido está mono, di o trisustituido con halo, alquilo inferior, alcoxilo inferior, alquiltio inferior, trifluorometilo, aciloxilo inferior, arilo, heteroarilo e hidroxilo. Los grupos 20 arilo preferidos incluyen fenilo y naftilo, estando cada uno de ellos opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento.

Por “ariloxilo” se entiende -O-arilo.

25 Por “ariloxilo sustituido” se entiende -O-arilo sustituido.

Por “arilcarbonilo” se entiende -C(O)arilo.

30 Por “aralalquilo” se entiende los grupos -alquilen-arilo, -alquilen-arilo sustituido, -alquilen sustituido-arilo y alquilen sustituido-arilo sustituido.

Por “carboxilo” o “carboxi” se entiende -COOH y sales del mismo.

35 “Alcanoilo” o “acilo” se refiere a los grupos H-C(O)-, alquilo-C(O)-, alquilo sustituido-C(O)-, alquenilo-C(O)-, alquenilo sustituido-C(O)-, alquinilo-C(O)-, alquinilo sustituido-C(O)-cicloalquilo-C(O), cicloalquilo sustituido-C(O)-, arilo-C(O)-, arilo sustituido-C(O)-, heteroarilo-C(O)-, heteroarilo sustituido-C(O)-, heterocíclico-C(O)- y heterocíclico sustituido-C(O)-, en los que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son tal como se define en el presente documento.

40 El término “alcanoilamino” se refiere al grupo -NH-C(O)H y -NHC(O)-alquilo, preferiblemente el alcanoilamino es -NHC(O)-alquilo.

45 Por “heteroarilo” se entiende uno o más sistemas de anillos aromáticos de anillos de 5, 6 ó 7 miembros que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Tales grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, tienilo, furanilo, tiazolilo, imidazolilo, (is)oxazolilo, piridilo, pirimidinilo, (iso)quinolinilo, naftiridinilo, benzimidazolilo y benzoxazolilo. Los heteroarilos preferidos son tiazolilo, pirimidinilo, preferiblemente pirimidin-2-ilo y piridilo. Otros grupos heteroarilo preferidos incluyen 1-imidazolilo, 2-tienilo, 1-(ó 2-)quinolinilo, 1-(ó 2-)isoquinolinilo, 1-(ó 2-)tetrahidroisoquinolinilo, 2-(ó 3)furanilo y 2-tetrahidrofuranilo.

50 Por “heteroarilo sustituido” se entiende un grupo heteroarilo que tiene desde 1 hasta 3 y preferiblemente uno sustituido tal como se define anteriormente para arilo sustituido.

55 Por “heteroariloxilo” y “heteroariloxilo sustituido” se entiende -O-heteroarilo y -O-heteroarilo sustituido, respectivamente.

Por “heteroaralquilo” se entiende los grupos -alquilen-heteroarilo, -alquilen-heteroarilo sustituido, -alquilen sustituido-heteroarilo y -alquilen sustituido-heteroarilo sustituido.

60 Por “heterocíclico” o “heterociclo” o “heterociclico” o “heterocicloalquilo” o “cicloheteroalquilo” se entiende que refiere a un grupo saturado o insaturado que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, desde 1 hasta 10 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno dentro del anillo en el que, en sistemas de anillos condensados, uno o más de los anillos puede ser arilo o heteroarilo siempre que el punto de unión sea un átomo del anillo heterocíclico.

65 Por “heterocíclico sustituido” se entiende un grupo heterociclo que está sustituido con desde 1 hasta 3 y preferiblemente 1 sustituyente de los mismos sustituyentes tal como se definieron para cicloalquilo sustituido.

ES 2 333 244 T3

Por "heterocicliloxilo" se entiende -O-heterociclico.

Por "tiol" o "tio" se entiende -SH.

5 Por "alquiltio" se entiende -S-alquilo.

Por "alquiltio sustituido", se entiende -S-alquilo sustituido.

10 Por "ariltilio" se entiende -S-arilo.

Por "ariltilio sustituido" se entiende -S-arilo sustituido.

Por "heteroariltilio" se entiende -S-heteroarilo.

15 Por "ciano" se entiende -CN.

Por "formilo" se entiende -C(=O)H o -CHO.

20 Por "tioformilo" se entiende -C(=S)H o -CHS.

Por "sulfonilo" se entiende -SO₃H.

Por "alquilsulfonilo" se entiende -SO₂alquilo.

25 Por "arilsulfonilo" se entiende -SO₂arilo.

Por "heteroarilsulfonilo" se entiende -SO₂heteroarilo.

30 Por "alquilsulfinilo" se entiende -SOalquilo.

Por "arilsulfinilo" se entiende -SOarilo.

Por "heteroarilsulfinilo" se entiende -SOheteroarilo.

35 Por "sulfamoílo" se entiende -SO₂-NH₂

Por "sulfamoiloxilo" se entiende -O-SO₂-NH₂.

40 Por "alquilsulfamoílo" se entiende -SO₂-NH-alquilo

Por "dialquilsulfamoílo" se entiende -SO₂-N(alquil)(alquilo), en el que cada alquilo puede ser igual o diferente.

Por "tiocarboxilo" se entiende -C(=S)OH, -C(=O)SH o -C(=S)SH.

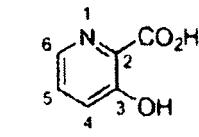
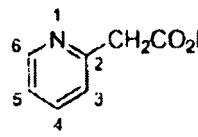
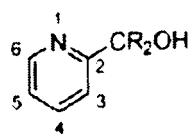
45 Por "tiocarbamoílo" se entiende -C(=S)amino y -C(=S)amino sustituido.

El término "anillo aromático" se refiere a grupos arilo opcionalmente sustituidos y grupos heteroarilo opcionalmente sustituidos.

50 Se entiende que en todos los grupos sustituidos definidos anteriormente, los polímeros obtenidos definiendo sustituyentes con sustituyentes adicionales a los mismos (por ejemplo, arilo sustituido que tiene un grupo arilo sustituido como un sustituyente, que está sustituido a su vez con un grupo arilo sustituido, etc.) no están destinados a incluirse en el presente documento. En tales casos, el número máximo de tales sustituyentes es tres. Es decir que cada una de las definiciones anteriores está restringida por una limitación que, por ejemplo, grupos arilo sustituidos se limitan a -arilo sustituido-(arilo sustituido)-arilo sustituido. Las sustituciones inadmisibles no están contempladas por la invención.

55 Por "ligando" se entiende un sistema aromático que contiene nitrógeno que puede formar un enlace dativo con el centro de boro de ácido de Lewis, aunque adjunto como un resto de éster de borinato. Tales ligandos, son conocidos por los expertos en la técnica. Se muestran ejemplos en las estructuras a continuación

60



5



Los compuestos que tienen el nuevo uso descubierto se han relacionado con la inhibición de la actividad viral.

10

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos hacen posible que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, pastas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por parte de un paciente que va a tratarse. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse con excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, tras añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas tales como azúcares, incluyendo lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen cápsulas de ajuste a presión (*push-fit*) hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas, hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener los principios activos en mezcla con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones, y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como ácidos grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Para la administración por vía bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas para chupar formuladas de manera convencional.

Para la administración por inhalación, los compuestos para su uso según la presente invención se administran convenientemente en forma de una presentación de pulverizador-aerosol desde paquetes presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, díclorodifluorometano, triclorofluorometano, díclorotetrafluoretano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Las cápsulas y los cartuchos de, por ejemplo, gelatina, para su uso en un inhalador pueden formularse para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuado tal como lactosa o almidón.

40

Los compuestos pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas, o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos pueden prepararse como suspensiones para inyección oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen ácidos grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión puede contener también estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas. Alternativamente, el principio activo puede estar en forma de polvo para reconstituir con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso. Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como formulaciones de liberación lenta. Tales formulaciones de larga duración pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales hidrófobos o poliméricos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

65

Un vehículo farmacéutico para los compuestos hidrófobos de la invención es un sistema de codisolventes que comprende alcohol bencílico, un tensioactivo no polar, un polímero orgánico miscible con agua, y una fase acuosa. El sistema de codisolventes puede ser el sistema de codisolventes VDP. VDP es una disolución de alcohol bencílico al 3%

p/v, 8% p/v del tensioactivo no polar polisorbato 80, y polietilenglicol 300 al 65% p/v, completado hasta volumen con etanol absoluto. El sistema de codisolventes VDP (VDP:5W) consiste en VDP diluido 1:1 con disolución acuosa de dextrosa al 5%. Este sistema de codisolventes disuelve bien compuestos hidrófobos, y él mismo produce una baja toxicidad con la administración sistémica. Naturalmente, las proporciones de un sistema de codisolventes pueden variar

5 considerablemente sin destruir sus características de solubilidad y toxicidad. Además, la identidad de los componentes de codisolvente puede variar: por ejemplo, pueden usarse otros tensioactivos no polares de baja toxicidad en lugar del polisorbato 80; puede variar el tamaño de la fracción del polietilenglicol; otros polímeros biocompatibles pueden reemplazar al polietilenglicol, por ejemplo, polivinilpirrolidona; y otros azúcares o polisacáridos pueden sustituir a la dextrosa.

10 Alternativamente, pueden emplearse otros sistemas de administración para compuestos farmacéuticos hidrófobos. Los liposomas y las emulsiones son ejemplos bien conocidos de vehículos de administración o vehículos para fármacos hidrófobos. También pueden emplearse ciertos disolventes orgánicos tales como dimetilsulfóxido, aunque normalmente a costa de una mayor toxicidad. Adicionalmente, los compuestos pueden administrarse usando un sistema 15 de liberación sostenida, tal como matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen al agente terapéutico. Se han establecido diversos materiales de liberación sostenida y son bien conocidos por los expertos en la técnica. Las cápsulas de liberación sostenida pueden, dependiendo de su naturaleza química, liberar los compuestos durante de unas pocas semanas a más de 100 días. Dependiendo de la naturaleza química y la estabilidad biológica del reactivo terapéutico, pueden emplearse estrategias adicionales para la estabilización de proteínas y ácidos nucleicos.

20 Las composiciones farmacéuticas pueden comprender también excipientes o vehículos en fase de gel o sólidos adecuados. Ejemplos de tales vehículos o excipientes incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

25 Los compuestos pueden proporcionarse como sales con contraiones farmacéuticamente compatibles. Las sales farmacéuticamente compatibles pueden formarse con muchos ácidos, incluyendo, pero sin limitarse a, clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, fosfórico, bromhídrico, sulfínico, fórmico, toluenosulfónico, metanosulfónico, nítrico, benzoico, cítrico, tartárico, maleico, yodhídrico, alcanoico tal como acético, HOOC-(CH₂)_r-CH₃ en el que r es 0-4, y similares. Las sales tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes protónicos que son las correspondientes formas de base libre. Sales de adición de bases farmacéuticas no tóxicas 30 incluyen sales de bases tales como sodio, potasio, calcio, amonio y similares. Los expertos en la técnica reconocerán una amplia variedad de sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

35 Las composiciones farmacéuticas de los compuestos pueden formularse y administrarse a través de una variedad de medios, incluyendo administración sistémica, localizada o tópica.

40 Para la administración tópica, los compuestos pueden formularse fácilmente combinando los compuestos activos con vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales vehículos hacen posible que los compuestos de la invención se formulen como geles, pastas, suspensiones, cremas y pomadas para aplicaciones tópicas, si se desea, pueden añadirse agentes dispersantes, tales como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido algínico, o una sal de los mismos tal como alginato de sodio.

45 Las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA. El modo de administración puede seleccionarse para maximizar el suministro a un sitio diana deseado en el organismo. Las vías adecuadas de administración pueden incluir, por ejemplo, administración oral, rectal, transmucosa, transcutánea o intestinal. También se contemplan la administración parenteral, incluyendo inyecciones intramusculares, subcutáneas e intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraperitoneales, intranasales o intraoculares.

50 Alternativamente, puede administrarse el compuesto de una manera local en vez de sistémica, por ejemplo, mediante la inyección del compuesto directamente dentro de un tejido específico, a menudo en una formulación de liberación sostenida o de liberación lenta.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso incluyen composiciones en las que los principios activos están contenidos en una cantidad eficaz para alcanzar los fines previstos. Más específicamente, una cantidad terapéutica eficaz significa una cantidad eficaz para prevenir el desarrollo de o para aliviar los síntomas existentes del sujeto que va a tratarse. La determinación de las cantidades eficaces está dentro de las capacidades de los expertos en la técnica, especialmente en vista de la detallada divulgación proporcionada en el presente documento.

60 Para cualquier compuesto usado en el método de la invención, la dosis terapéutica eficaz puede estimarse inicialmente a partir de ensayos en cultivos celulares, tal como se da a conocer en el presente documento. Por ejemplo, una dosis puede formularse en modelos animales para alcanzar un intervalo de concentración circulante que incluye la CE₅₀ (dosis eficaz para un aumento del 50%) tal como se determina en cultivo celular, por ejemplo, la concentración del compuesto de prueba que alcanza la mitad de la inhibición máxima del crecimiento celular bacteriano. Tal 65 información puede usarse para determinar de manera más precisa dosis útiles en seres humanos.

Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud en

general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la enfermedad particular que recibe tratamiento y el juicio del médico que prescribe.

Para la administración a animales no humanos, el fármaco o una composición farmacéutica que contiene el fármaco 5 puede añadirse también al pienso o al agua potable. Será conveniente formular productos de pienso o agua potable con una dosis predeterminada del fármaco de manera que el animal tome una cantidad apropiada del fármaco con su dieta. También será conveniente añadir una premezcla que contiene el fármaco al pienso o agua potable aproximadamente de manera inmediata antes de su consumo por el animal.

10 Los compuestos preferidos para el uso antiviral de la invención tendrán ciertas propiedades farmacológicas. Tales propiedades incluyen, pero no se limitan a, biodisponibilidad oral, baja toxicidad, baja unión a proteínas séricas y semividas *in vitro* e *in vivo* deseables. Pueden usarse ensayos para predecir estas propiedades farmacológicas deseables. Los ensayos usados para predecir la biodisponibilidad incluyen el transporte a través de las monocapas de 15 células intestinales humanas, incluyendo monocapas de células Caw-2. Puede predecirse la unión a proteínas séricas a partir de ensayos de unión a la albúmina. Tales ensayos se describen en una revisión de Oravcová, *et al.*, (1996, J. Chromat. B 677: 1-27). La semivida del compuesto es inversamente proporcional a la frecuencia de dosificación de un compuesto. Las semividas *in vitro* de compuestos pueden predecirse a partir de ensayos de semivida microsomal tal como describieron Kuhnz y Gieschen (Drug Metabolism and Disposition, (1998) volumen 26, páginas 1120-1127).

20 La toxicidad y la eficacia terapéutica de tales compuestos pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales de experimentación, por ejemplo, para determinar la DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población) y la DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La razón de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón 25 entre DL₅₀ y DE₅₀. Se prefieren los compuestos que presentan altos índices terapéuticos. Los datos obtenidos de estos ensayos en cultivo celular y estudios en animales pueden usarse en la formulación de un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación de tales compuestos se encuentra preferiblemente dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluye la DE₅₀ con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de farmacéutica empleada y la vía de administración utilizada. La formulación exacta, la vía de administración y la dosificación pueden elegirse por el médico particular según el estado del paciente. 30 (Véase, por ejemplo, Fingl, *et al.*, 1975, en The Pharmacological Basis of Therapeutics, cap. 1, pág. 1).

La cantidad y el intervalo de dosificación pueden ajustarse individualmente para proporcionar niveles plasmáticos del resto activo, que son suficientes para mantener los efectos inhibidores en el crecimiento celular bacteriano. Las 35 dosificaciones habituales del paciente para administración sistémica oscilan entre 100-2000 mg/día. Establecidos en términos de áreas de superficie corporal del paciente, las dosificaciones habituales oscilan entre 50-910 g/m²/día. Los niveles plasmáticos promedio habituales deben mantenerse dentro de 0,1-1000 M. En casos de administración local o absorción selectiva, la concentración local eficaz del compuesto no puede estar relacionada con la concentración plasmática.

40 Esta invención se refiere a una composición y a métodos para el tratamiento de enfermedades tanto de animales como de seres humanos provocadas por virus patógenos. Los compuestos antivirales de la invención son útiles para el tratamiento de enfermedades tanto animales como humanas, incluyendo, pero sin limitarse a, hepatitis A-B humana, rinovirus humanos, fiebre amarilla, coronavirus respiratorios humanos, síndrome respiratorio agudo grave (SRAG), virus respiratorio sincicial, influenza, virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), virus de la inmunodeficiencia 45 humana 2 (VIH-2), virus del herpes simple 1 (VHS-1), virus del herpes simple 2 (VHS-2), citomegalovirus humano (CMV), virus de la varicela zóster, Epstein- Barr (VEB).

Los compuestos de esta invención comprenden una clase novedosa de agentes antivirales. Las especies virales médica 50 mente importantes que son susceptibles a estos agentes incluyen, pero no se limitan a, *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramyxoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*.

Al llevar a cabo los procedimientos de la presente invención, se entiende, naturalmente, que la referencia a tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares, particulares no pretende ser limitativa, sino que han de interpretarse como que incluyen todos los materiales relacionados que un experto habitual en la técnica reconocería 55 como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta la discusión. Por ejemplo, con frecuencia es posible sustituir un sistema tampón o medio de cultivo por otro y aún así conseguir resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán el suficiente conocimiento de tales sistemas y metodologías como para poder, sin experimentación excesiva, hacer tales sustituciones que servirán óptimamente para sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos dados a conocer en el presente documento.

60 5 Ejemplos

La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos no limitativos. Debe entenderse que estos métodos y ejemplos de ninguna manera limitan la invención a las realizaciones descritas en el presente documento y 65 que otras realizaciones y usos se sugerirán sin duda a los expertos en la técnica.

Los compuestos de esta invención se evalúan con respecto a su actividad antiviral según las directrices y procedimientos señalados.

5.1 Protocolos para la actividad antiviral *in vitro*

5.1.1 Ensayo antiviral de la fiebre amarilla (VFA)

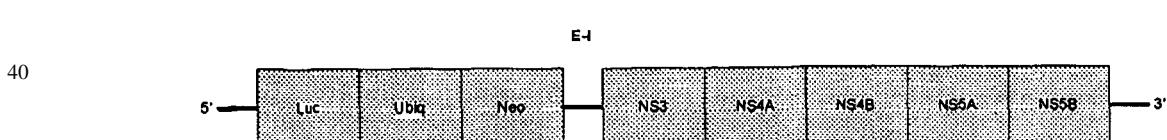
5 El ensayo antiviral de la fiebre amarilla (VFA) se realizó con células HeLa que se usaron con el fin de permitir un criterio de valoración del ensayo de 7 días. Las células HeLa se introdujeron en frascos T-75. El día antes del ensayo, las células se trispinizaron, sedimentaron, contaron y resuspendieron a 1×10^4 /pocillo en un medio de cultivo de tejidos en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos de fondo plano en un volumen de 100 μ l por pocillo. Un día después del sembrado en placa de las células, se lavaron los pocillos y se reemplazó el medio con medio completo (suero al 2%) que contenía diversas concentraciones del compuesto de prueba diluido en un medio en una serie semilogarítmica. Una alícuota pretitulada de la cepa 17D del virus VFA se retiró del congelador (-80°C) justo antes de cada experimento. El virus se diluyó en el medio de cultivo de tejidos de manera que la cantidad de virus añadida a cada pocillo proporcionara la destrucción completa de las células a los 7 días tras la infección.

15 5.1.2 Ensayo de evaluación antiviral HepG2 2.15

Las células HepG2 2.15, que producen la cepa ayw1 del VHB, se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos recubiertas con colágeno a una densidad de $2,5 \times 10^4$ /pocillo con el medio DMEM complementado con suero bovino fetal al 2%. Un día después del sembrado en placa de las células, se lavaron los pocillos y se reemplazó el medio con medio completo que contenía el compuesto de prueba diluido en el medio en una serie semilogarítmica.

20 El medio se reemplazó una vez con el medio recién preparado que contenía el compuesto recientemente diluido tres días después de la adición inicial de la lamivudina, un compuesto control positivo. La viabilidad celular se determinó usando el reactivo CellTiter 96® (Promega, Madison, WI) según el protocolo del fabricante, usando un lector de placas Vmax (Molecular Devices, Sunnyvale CA). La mezcla se metaboliza mediante las enzimas mitocondriales de las células metabólicamente activas para dar un producto de formazán soluble, que permite el análisis cuantitativo rápido del número de células. Se retiraron los medios y se reemplazaron con 100 μ l de medios recién preparados y 10 μ l de CellTiter 96. Las placas se reincubaron durante 4 horas a 37°C y se leyeron espectrofotométricamente a 490 y 650 nm con un lector de placas Vmax de Molecular Devices. El porcentaje de viabilidad celular de los pocillos tratados con el compuesto en comparación con controles sin compuesto se calculó usando un programa informático interno que representa gráficamente el porcentaje de reducción en los efectos citopáticos virales y el número de células a cada concentración del fármaco en relación con los valores de control. El programa interpola la concentración inhibitoria del fármaco que reduce los efectos citopáticos en un 50% (IC_{50}) y la concentración tóxica que destruye el 50% de las células (CT_{50}).

35 5.1.3 Protocolo de evaluación antiviral del replicón de ARN del HCY



40 Se usó la línea celular ET (luc-ubi-neo/ET), un nuevo replicón de ARN del HCY que contiene un indicador luciferasa (LUC) estable. La composición del replicón se muestra de manera esquemática anteriormente (véase Krieger, N., V. Lohmann, y R. Bartenschlager. 2001. "Enhancement of hepatitis C virus RNA replicon replication by cell culture adaptive mutations" J. Virol. 75:4614-4624). El replicón de ARN del HCY ET contiene el 5' NTR (IRES) de HCY (5') que dirige la producción de una proteína de fusión de luciferasa (Luc), ubiquitina (Ubiq) y neomicina fosfotransferasa (Neo) de luciérnaga. La escisión de ubiquitina libera los genes LUC y Neo. El elemento IRES (E-I) de EMCY controla la traducción de las proteínas estructurales de HCY NS3-NSS. La proteína NS3 escinde la poliproteína de HCY para liberar las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B maduras que son necesarias para la replicación del HCY. En el extremo 3' del replicón está el auténtico 3' NRT de HCY. El indicador LUC se usa como medida indirecta de la replicación del HCY. La actividad del indicador LUC es directamente proporcional a los niveles de ARN del HCY y los compuestos antivirales control positivo se comportan de manera comparable usando los criterios de valoración o bien de LUC o bien de ARN. El uso del criterio de valoración LUC es más económico que el de ARN del HCY y puede usarse para aplicaciones de alto rendimiento para examinar bibliotecas de compuestos.

45 El ensayo de evaluación del replicón de ARN del HCY examina los efectos de compuestos en cinco concentraciones semilogarítmicas cada una: el interferón humano α 2b se incluye en cada serie como compuesto control positivo. Los cultivos subconfluentes de la línea ET se siembran en placas de 96 pocillos que se utilizan para el análisis del número de células (citotoxicidad) o la actividad antiviral y al día siguiente se añaden fármacos a los pocillos apropiados. Las células se procesan 72 horas después cuando las células son todavía subconfluentes. Los valores IC_{50} y IC_{90} del compuesto se derivan de los niveles de ARN del HCY evaluados ya sea como o bien la actividad LUC derivada del replicón de ARN del HCY o bien ARN del HCY usando RT-PCR de TaqMan. Los valores CT_{50} y CT_{90} del compuesto se calcularon usando un ensayo colorimétrico como indicador del número de células y citotoxicidad cuando se emplea el sistema de ensayo LUC, mientras que los niveles ribosomales (ARNr) determinados usando RT-PCR de TaqMan se

usaron como indicación del número de células en el ensayo basado en ARN. Los valores IT_{50} e IT_{90} del compuesto se calcularon mediante hojas de cálculo.

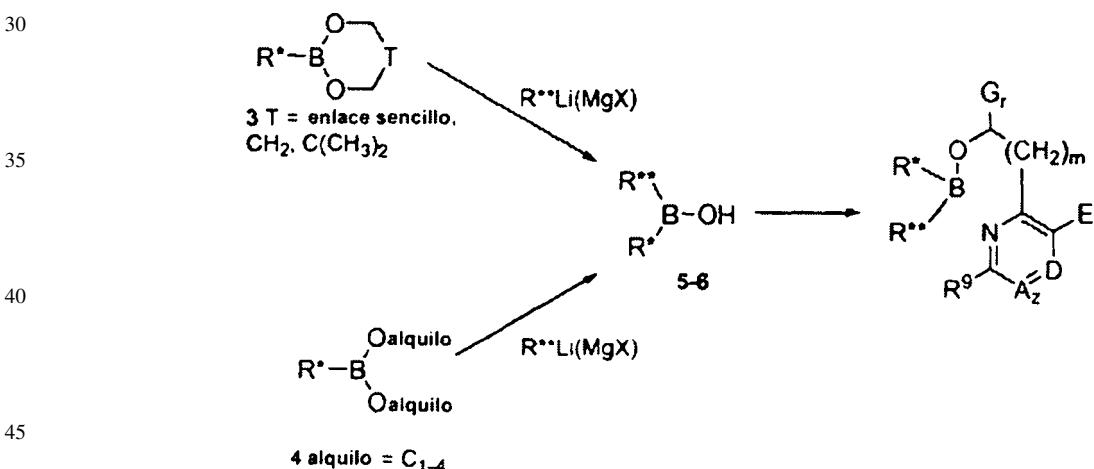
5.2 Complejos de borinato

5 Los procedimientos anteriores se usaron para obtener los resultados en las tablas siguientes. Los datos de antivirales representativos para los compuestos 10 a 81 se muestran en la tabla 1 como CI_{50} (el 50% de la concentración inhibitoria) con los valores expresados como microgramos por ml. Por tanto, la invención proporciona compuestos antivirales que se denominan genéricamente ésteres o complejos de ácido borínico, lo más preferiblemente derivados 10 de ácidos borínicos disustituidos.

15 La síntesis de los compuestos de la invención se lleva a cabo en diversos formatos; el esquema de reacción # demuestra la síntesis de los ácidos borínicos intermedios y su conversión posterior en los complejos de ácido borínico deseados. Cuando R^* y R^{**} son idénticos, la reacción de dos equivalentes de un haluro de arilmagnesio (o aril-litio) 20 con borato de trialquilo seguida por la hidrólisis ácida proporciona el ácido borínico 5 deseado. Cuando R^* y R^{**} no son idénticos, la reacción de un equivalente de un haluro de arilmagnesio (o aril-litio) con un aril(dialcoxi)borano (4), heteroaril(dialcoxi)borano o alquil(dialcoxi)borano (grupo alcoxilo compuesto por el resto metoxilo, etoxilo, isopropoxilo o propoxilo) apropiado, seguida por la hidrólisis ácida proporciona los ácidos borínicos asimétricos 6 en excelentes rendimientos. Cuando sea aplicable, es conveniente la reacción de los ésteres de alquieno (3, T = enlace sencillo, CH_2 , $C(CH_3)_2$) con el organocerio, organolitio, organomagnesio o reactivo equivalente apropiado.

25 Tal como se muestra en el esquema 1, los complejos de ácido borínico se obtienen a partir de los ácidos borínicos precursores mediante la reacción con un equivalente del ligando heterocíclico deseado en disolventes adecuados (es decir, etanol, isopropanol, dioxano, éter, tolueno, dimetilformamida, N-metilpirrolidona o tetrahidrofurano).

Esquema 1



ES 2 333 244 T3

TABLA 2

Actividad antiviral <i>in vitro</i> para VIH-1 y VIH-2						
	Actividad anti-VIH-1			Actividad anti-VIH-2		
Compuesto	CI ₅₀ (μM)	CT ₅₀ (μM)	Índice antiviral	CI ₅₀ (μM)	CT ₅₀ (μM)	Índice antiviral
13	0,42	2,75	6,55	0,2	1,47	7,35
14	0,81	8,62	10,64			
15	0,17	2,50	14,71	0,04	0,53	13,3
80	2,53	15,20	6,01	2,35	7,42	3,17

TABLA 3

Actividad antiviral <i>in vitro</i> para VHS-1 y VHS-2						
	Actividad anti-VHS-1			Actividad anti-VHS-2		
Compuesto	CI ₅₀ (μM)	CT ₅₀ (μM)	Índice antiviral	CI ₅₀ (μM)	CT ₅₀ (μM)	Índice antiviral
13	>32	10	< 0,312	3,52	9,76	2,80
14	7,85	17,6	2,24			
15	9,68	>32	>3,31	>50	32,9	<0,7
80	9,6	>32	3,33	9,74	31,4	3,24
Aciclovir	17,98 μM	>100	>5,56	7,61	>100	>13,2

TABLA 4

Actividad anti-VHB <i>in vitro</i>			
Compuesto	CI ₅₀ (μg/ml)	CT ₅₀ (μg/ml)	Índice de selectividad antiviral
80	2,51	3,10	1,24
81	6,2	6,50	1,05
13	0,44	2,10	4,78
Lamivudina	0,0093 μM	>1,0 μM	>1075

La presente invención también abarca el uso antiviral de profármacos acilados de los compuestos. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden emplearse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas y compuestos de profármacos acilados para el tratamiento de infecciones virales.

5 5.3 Ejemplos sintéticos

General

10 Se registran RMN protónicas en un espectrómetro AS400 de Varian y se notifican los desplazamientos químicos como δ (ppm) a campo bajo con respecto a tetrametilsilano. Se determinan los espectros de masas en un Quatro II de Micromass y un AP3000 de Applied Biosystem. Los números de identificación de los compuestos aparecen en paréntesis y algunos de ellos corresponden a los números en el esquema 1, tablas 1 a 3.

15 5.3.2 Formación del éster de boronato de etilenglicol (3, T = enlace sencillo) Procedimiento General

20 Se disolvió ácido borónico en THF seco o dietil éter seco (\sim 10 ml/g) bajo nitrógeno. Se añadió etilenglicol (1 equivalente molar) a la reacción y se calentó la reacción hasta reflujo durante 1-4 horas. Se enfrió la reacción hasta temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a presión reducida dejando el éster de etilenglicol como un aceite o como un sólido. En los casos en los que se obtuvo un aceite o un sólido que se disolvía en hexano, se añadió hexano seco y se eliminó a presión reducida. Entonces se colocó el producto a alto vacío durante varias horas. En los casos en los que se obtuvo un sólido que no se disolvía en hexano, se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con hexano frío.

25 5.3.2.1 Éster de etilenglicol de ácido 3-cianofenilborónico (3a)

30 Se disolvió ácido 3-cianofenilborónico (1 g, 6,8 mmol) en THF seco (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió etilenglicol (379 μ l, 422 mg, 6,8 mmol) y se calentó la reacción hasta reflujo durante 4 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el THF mediante un evaporador rotatorio para dar un sólido blanco. Se añadió hexano frío y se recogió el producto mediante filtración dando un sólido blanco (1,18 g, rendimiento cuant.). 1 H-RMN (300,058 MHz, DMSO-d6) δ 7,92-8,01 ppm (3H, m), 7,50-7,64 (1H, m), 4,35 (4H, s).

35 5.3.2.2 Éster de etilenglicol de ácido tiofeno-3-borónico (3b)

40 Se disolvió ácido tiofeno3-borónico (1 g, 7,8 mmol) en THF seco (10 ml) bajo nitrógeno. Se añadió etilenglicol (435 μ l, 484 mg, 7,8 mmol) y se calentó la reacción hasta reflujo durante 1 hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se eliminó el THF mediante un evaporador rotatorio para dar un sólido blanco. Se añadió hexano, disolviendo el sólido y eliminándolo mediante evaporación rotatoria. Se colocó el producto a alto vacío para producir un sólido color habano. (1,17 g, 97%). 1 H-RMN (300,058 MHz, CDCl₃) δ 7,93 ppm (1H, s), 7,3-7,4 (2H, m), 4,35 (4H, s).

45 5.3.3 Formación del ácido borónico asimétrico (6) a partir de éster de etilenglicol de ácido borónico Procedimiento General A: Metodología de Grignard

50 Se disolvió éster de etilenglicol de ácido borónico en THF seco (10-20 ml/g) bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta -78°C en un baño de acetona-hielo seco o hasta 0°C en un baño de agua helada. Se añadió reactivo de Grignard (de 0,95 a 1,2 equivalentes molares) gota a gota a la disolución enfriada. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3-18 horas. Se añadió HCl 6 N (2 ml/g) y se eliminó el disolvente a vacío reducido. Se extrajo el producto en dietil éter (40 ml/g) y se lavó con agua (3 x volumen igual). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria dando el producto bruto, que o bien se purifica mediante cromatografía en columna o bien se lleva a la siguiente etapa sin purificación. *Tratamiento final alternativo:* si el producto de ácido borónico contenía un grupo básico tal como una amina o piridina, entonces después de agitar a temperatura ambiente durante 3-18 horas, se añadió agua (2 ml/g) y se ajustó el pH a -8. Se extrajo el producto en dietil éter o acetato de etilo o THF hasta tres veces (40 ml/g). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria dando el producto bruto, que o bien se purifica mediante cromatografía en columna o bien se lleva a la siguiente etapa sin purificación.

55 5.3.3.1 Ácido (4-cianofenil)(3-fluorofenil)borónico (6a)

60 Se disolvió éster de etilenglicol del ácido 4-cianofenilborónico (500 mg, 2,89 mmol) en THF seco bajo nitrógeno. Se enfrió la disolución hasta -78°C en un baño de acetona/hielo seco y se añadió bromuro de 3-fluorofenilmagnesio (1 M en THF, 2,74 ml, 2,74 mmol, 0,95 equivalentes molares) gota a gota a la disolución fría. Se dejó calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió HCl 6 N (1 ml) a la reacción provocando un aspecto turbio y se eliminó el disolvente usando un evaporador rotatorio. Se extrajo el producto en dietil éter (20 ml) y se lavó con agua (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se eliminó el disolvente usando un evaporador rotatorio para producir el producto bruto como un sólido oleoso. Éste se lleva a la siguiente etapa sin purificación.

5.3.4 Procedimiento General B: Metodología de (hetero)aril-litio

Se disolvió el bromuro o yoduro de heteroarilo en THF seco (20-30 ml/g) bajo nitrógeno y se desgasificó. Se enfrió la disolución hasta -78°C en un baño de acetona-hielo seco y se añadió n, sec o terc-butil-litio en THF u otro disolvente (1,2-2,4 equivalentes molares) gota a gota a la disolución enfriada provocando generalmente que la disolución pasara a ser de color amarillo intenso. Se disolvió el éster de etilenglicol del ácido borónico (1 equivalente molar) en THF seco o dietil éter (2-16 ml/g) bajo nitrógeno. Se añadió el éster de etilenglicol del ácido borónico en THF gota a gota a la disolución de aril-litio enfriada provocando en general que la disolución pasar a ser de color amarillo pálido. Se calentó la disolución hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1-18 horas. Se adicionó HCl 6 N (2-4 ml/g) y se eliminó el disolvente a vacío reducido. Se extrajo el producto en dietil éter (40 ml/g) y se lavó con agua (3 x volumen igual). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria dando el producto bruto, que o bien se purifica mediante cromatografía en columna o bien se lleva a la siguiente etapa sin purificación. *Tratamiento final alternativo:* si el producto de ácido borónico contenía un grupo básico como una amina o piridina, entonces después de agitar a temperatura ambiente durante 3-18 horas se añadió agua (2 ml/g) y se ajustó el pH a 5-7. Se extrajo el producto en dietil éter o acetato de etilo o THF (40 ml/g) y se lavó con agua (3 x volumen igual). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria dando el producto bruto, que o bien se purificado mediante cromatografía en columna o bien se lleva a la siguiente etapa sin purificación.

20 5.3.1 Ácido (3-tienil)(3-clorofenil)borónico (6b)

Se disolvió 3-clorobromobenceno (447 μ l, 728 mg, 3,8 mmol) en THF seco (15 ml) bajo nitrógeno. Se desgasificó la disolución y se enfrió hasta -78°C en un baño de acetona-hielo seco. Se añadió terc-butil-litio (1,7 M en THF, 4,47 ml, 7,6 mmol, 2 equivalentes molares) gota a gota a la disolución enfriada provocando que la disolución pasara a ser de color amarillo oscuro. Se agitó la disolución a -78°C, mientras se disolvía éster de etilenglicol del ácido 3-tiofenoborónico (586 mg) en dietil éter seco (1 ml). Entonces se añadió la disolución de éster borónico gota a gota a la disolución enfriada provocando que el color cambiara a amarillo pálido. Se calentó la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. Se añadió HCl 6 N (2 ml) y se agitó la reacción durante 1 hora. Se eliminó el disolvente usando un evaporador rotatorio. Se extrajo el producto en dietil éter (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó ($MgSO_4$), se filtró y se eliminó el disolvente en un evaporador rotatorio para obtener el producto bruto como un aceite naranja. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna usando gel de sílice y hexano:acetato de etilo 5:1 como eluyente dando al producto puro como un aceite transparente (614 mg, 73%).

35 5.3.4.2 Ácido (3-clorofenil)vinilborónico (6c)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 3-cianofenilbórico con bromuro de vinilmagnesio.

40 5.3.4.3 Ácido (3-fluoro-5-clorofenil)etinilborónico (6d)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 3-fluoro-5-clorofenilborónico con bromuro de etinilmagnesio.

45 5.3.4.4 Ácido (4-metil-3-clorofenil)(2-tienil)borónico (6e)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 2-tienilborónico con 4-metil-3-clorofenil-litio.

50 5.3.4.5 Ácido (4-cianofenil)etinilborónico (6f)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 4-cianofenilbórico con bromuro de etinilmagnesio.

55 5.3.4.6 Ácido (3-fluorofenil)ciclopropilborónico (6g)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 3-fluorofenilborónico con ciclopropil-litio.

60 5.3.4.7 Ácido (3-tienil)metilborónico (6h)

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 3-tienilborónico con metil-litio.

5.3.4.8 *Ácido (4-piridil)fenilborínico (6i)*

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido fenilborónico con 4-piridil-litio.

5 5.3.4.9 *Ácido (3-cianofenil)(2-fluorofenil)borínico (6j)*

Se preparó mediante un procedimiento similar al descrito para 6b mediante la reacción de éster de etilenglicol de ácido 3-cianofenilborónico con 2-fluorofenil-litio.

10 5.3.5 *Formación de ácido borínico simétrico (5) mediante la reacción de compuestos organometálicos con boratos de trialquilo: ácido bis(4-clorofenil)borínico (5a) (Procedimiento C)*

15 Se trató una disolución fría (-78°C) de borato de trimetilo (0,37 ml) en tetrahidrofurano seco (THF, 25 ml) gota a gota con bromuro de 4-clorofenilmagnesio (6,75 ml, disolución 1 M en éter). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y luego se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente a presión reducida. Se agitó el residuo resultante con 100 ml de éter y 15 ml de ácido clorhídrico 6 N. Se separaron las fases orgánicas y se extrajo la fase acuosa con éter (2 x 100 ml). Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Se eliminó el disolvente para dar un sólido amarillento claro. Se cromatógrafió el producto sobre gel de sílice (hex:éter=1:1) para producir 420 mg de ácido borínico. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,84 (s, OH), 7,46 (d, 4H, Ar-H), 7,72 (d, 4H, Ar-H).

25 5.3.5.1 *Ácido bis(3-cloro-4-metilfenil)borínico (5b)*

20 De manera similar a la de para 5a, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de bromuro de 3-cloro-4-metilfenilmagnesio con borato de trimetilo. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

30 5.3.5.2 *Ácido bis(3-fluoro-4-metilfenil)borínico (5c)*

35 De manera similar a la de para 5a, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-fluoro-4-metilfenil-litio con borato de trimetilo. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

35 5.3.5.3 *Ácido bis(3-cloro-4-metoxifenil)borínico (5d)*

40 De manera similar a la de para 5a, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-cloro-4-metoxifenil-litio con borato de trimetilo. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

45 5.3.5.4 *Ácido bis(3-fluoro-4-metoxifenil)borínico (5e)*

45 De manera similar a la de para 5a, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-fluoro-4-metoxifenil-litio con borato de trimetilo. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

50 5.3.6 *Formación de ácidos borínicos asimétricos (6) mediante la reacción de compuestos organometálicos con alquil(aril)dialcoxiboranos. Ácido (4-clorofenil)metilborínico (6k) (Procedimiento D)*

55 A bromuro de 4-clorofenilmagnesio (5,5 ml, disolución 1 M en éter) a -78°C se le añadió di(isopropoxi)metilborano (1 ml, 0,78 g) gota a gota a través de una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 1 h y después durante toda la noche a temperatura ambiente. Se trató la mezcla de reacción gota a gota con 100 ml de éter y 15 ml de ácido clorhídrico 6 N, y se agitó durante 1 h. Se separaron las fases orgánicas y se extrajo la fase acuosa con éter (2 x 100 ml). Se lavó el extracto orgánico combinado con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar 1,1 g de aceite. El ^1H RMN del producto es constante para el ácido (4-clorofenil)metilborínico.

55 5.3.6.1 *Ácido (4-fluorofenil)metilborínico (6m)*

60 De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de bromuro de 4-fluorofenilmagnesio con di(isopropoxi)metilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

60 5.3.6.2 *Ácido (4-bifenil)metilborínico (6n)*

65 De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 4-bifenil-litio con di(isopropoxi)metilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

5.3.6.3 *Ácido (3-cloro-4-metilfenil)metilborínico (6o)*

De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-cloro-4-metilfenil-litio con di(isopropoxi)metilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

5

5.3.6.4 *Ácido (3-cloro-4-metoxifenil)metilborínico (6p)*

De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-cloro-4-metoxifenil-litio con di(isopropoxi)metilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

10

5.3.6.5 *Ácido (4-dimetilaminofenil)metilborínico (6q)*

De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 4-dimetilaminofenil-litio con di(isopropoxi)metilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

15

5.3.6.6 *Ácido (3-cloro-4-dimetilaminofenil)vinilborínico (6r)*

De manera similar a la de para 6k, se obtuvo el compuesto del título a partir de la reacción de 3-cloro-4-dimetilaminofenil-litio con di(butoxi)vinilborano. Se obtuvo el producto mediante cromatografía sobre gel de sílice.

20

5.3.6.7 *Ácido piridilyvinilborínico (6s)*

A una disolución de 3-bromopiridina (1,60 g, 10,0 mmol) en THF (15mL) se le añadió cloruro de isopropilmagnesio (2,0 M in THF)(5,0 ml, 10 mmol) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, y se agitó la mezcla durante 1 h. A la mezcla se le añadió éster dibutílico del ácido vinilborónico (3,4 ml) gota a gota, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y se ajustó el pH a 7 con ácido clorhídrico 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título (1,04 g, 78%).

30

5.3.7 *Derivados del ácido hidroxipicolínico*5.3.7.1 *Éster de 3-hidroxipicolinato del ácido bis(3-cloro-4-metilfenil)borínico (69)*

35

Se disolvió ácido bis(3-cloro-4-metilfenil)borínico (14,6 g) en etanol (120 ml) y se calentó hasta reflujo. Se añadió ácido 3-hidroxipicolínico (5,83 g) en porciones a la disolución caliente. Se agitó la reacción a reflujo durante 15 minutos tras la adición de la última porción de ácido 3-hidroxipicolínico y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se concentró la reacción mediante la eliminación de algo de etanol. Se retiró el sólido mediante filtración. Una recristalización en etanol proporcionó el producto del título como cristales blancos (13,4 g). P.f. = 165,0-166,5°C. EM(ESI+): m/z = 400 ($M^+ + 1$).

40

En una realización preferida, la presente invención incluye el uso antiviral de los compuestos citados específicamente en el presente documento, y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; y composiciones de cualquiera de estos compuestos cuando comprendan un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45

La presente divulgación también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad provocada por microbios en un paciente afectado por ella y/o la prevención de tal infección en un paciente en riesgo de ser infectado, que comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos antivirales, preferiblemente uno o más de los listados en las tablas 2-4.

50

En una realización preferida, el microbio es un virus, en el que dicho virus es un elemento seleccionado de (pero no limitado a) el grupo que consiste de *picornaviridae*, *flaviviridae*, *coronaviridae*, *paramixoviridae*, *orthomyxoviridae*, *retroviridae*, *herpesviridae* y *hepadnaviridae*.

55

60

65

REIVINDICACIONES

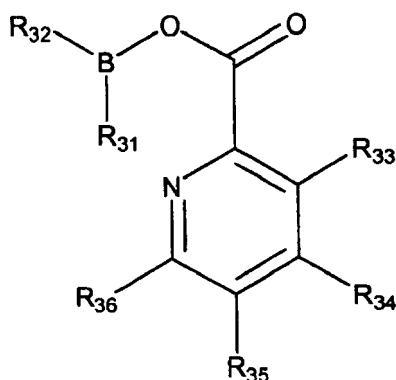
1. Compuesto que tiene la estructura:

5

10

15

20



o sus sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que:

25 R₃₁ y R₃₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, aralquilo y heteroarilo opcionalmente sustituido;

30 R₃₃-R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, arilo, arilcarbonilo, alquilcarboniloxilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, dialquilamino, diarilamino, alquilamino, arilamino, carboxialquiloxilo, heterocicloloxilo, heterociclico, carboxilo, hidroxialquilo, aminoalquilo, (alquilamino)alquilo, (dialquilamino)alquilo, alquilocarbonilo, carbamoilo, ariloxilo, tio, alquiltio, ariltio, alquilsulfonilo, alquilsulfinilo, arilsulfinilo, dialquilsulfamoilo, alquilsulfamoilo, sulfamoilo, sulfo, ciano, halo, nitro, alquilcarbamamoilo, en la que cada uno de los restos mencionados anteriormente está opcionalmente sustituido; y

35 R₃₅ y R₃₆ junto con los átomos de anillo a los que están unidos forman un anillo aromático opcionalmente sustituido.

2. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que uno de R₃₁ y R₃₂ es arilo opcionalmente sustituido.

40 3. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 2, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que tanto R₃₁ como R₃₂ son arilo opcionalmente sustituido.

45 4. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que tanto R₃₁ como R₃₂ son fenilo opcionalmente sustituido.

5. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 4, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que R₃₃-R₃₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, alcoxilo, amino o carboxilo.

50 6. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 5, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que dicho fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, arilo sustituido, aralquilo, -(CH₂)_kOH (en el que k = 1, 2 ó 3), -CH₂NH₂, -CH₂NH-alquilo, -CH₂N(alquilo)₂, -CO₂H-CO₂alquilo, -CONH₂, -CONHalquilo, -CON(alquilo)₂, -OH, alcoxilo, ariloxilo, -SH, -S-alquilo, -S-ariilo, -S(O)alquilo, -S(O)ariilo, -SO₂alquilo, -SO₂N(alquilo)₂, -SO₂NHalquilo, -SO₂NH₂, -SO₃H, -SCF₃, -CN, halógeno, -CF₃, -NO₂, amino, amino sustituido, -NHSO₂alquilo, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHalquilo, -OCH₂CH₂N(alquilo)₂, oxazolidin-2-ilo y oxazolidin-2-ilo sustituido con alquilo.

60 7. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 6, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que al menos uno de R₃₃-R₃₆ es hidroxilo o amino.

8. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 7, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que R₃₃ es hidroxilo y R₃₄-R₃₆ son hidrógeno.

65 9. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 8, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que dicho fenilo opcionalmente sustituido es fenilo sustituido con un resto seleccionado del grupo que consiste en: hidrógeno, halógeno y alquilo.

ES 2 333 244 T3

10. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 9, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que dicho halógeno es cloro.

5 11. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que dicho alquilo es metilo.

12. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 11, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, siendo dicho compuesto (bis(3-cloro-4-metilfenil)boriloxi)(3-hidroxipiridin-2-il)metanona.

10 13. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, siendo dicho compuesto un solvato de dicha (bis(3-cloro-4-metilfenil)boriloxi)(3-hidroxipiridin-2-il)metanona.

15 14. Compuesto que tiene una estructura según la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, siendo dicho compuesto un hidrato de dicha (bis(3-cloro-4-metilfenil)boriloxi)(3-hidroxipiridin-2-il)metanona.

20 15. Compuesto que tiene una estructura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, estando el compuesto en forma de una estructura que incluye átomos derivados de un disolvente.

16. Compuesto que tiene una estructura según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, estando el compuesto en forma de un solvato.

25 17. Compuesto que tiene una estructura según cualquier reivindicación anterior, para su uso en el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal, en la que dicha enfermedad viral se asocia con un virus seleccionado del grupo que consiste en: *picornaviridae, flaviviridae, coronaviridae, paramyxoviridae, orthomyxoviridae, retroviridae, herpesviridae y hepadnaviridae*.

30 18. Uso de un compuesto de la estructura en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad viral en un animal.

35

40

45

50

55

60

65