



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 326 002**

51 Int. Cl.:
A61K 31/7048 (2006.01)
A61P 33/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06744666 .6**
96 Fecha de presentación : **12.01.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1841437**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **10.10.2007**

54 Título: **9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos con actividad antipalúdica.**

30 Prioridad: **14.01.2005 US 644350 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.09.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.09.2009

73 Titular/es:
GlaxoSmithKline istrazivacki centar Zagreb d.o.o.
Prilaz Baruna Filipovica 29
10000 Zagreb, HR

72 Inventor/es: **Alihodzic, Sulejman;**
Mutak, Stjepan y
Ivezic, Zrinka

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 326 002 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

9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos con actividad antipalúdica.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de 9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos y sus derivados farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento y prevención del paludismo.

10 **Problema técnico**

La invención está dirigida al uso de antipalúdicos que no se han usado hasta ahora para tratar el paludismo, a los cuales los parásitos del paludismo no han desarrollado resistencia.

15 **Antecedentes de la invención**

El paludismo es una infección grave. Están infectados con paludismo de 200 a 300 millones de personas, y de dos a tres millones de personas mueren por paludismo cada año. La enfermedad está causada por un parásito (un protozoo del género *Plasmodia*), que se transmite por la hembra del mosquito *Anopheles*. Hay cuatro parásitos que pueden afectar a los seres humanos, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. ovale*, y *P. malariae*. Se distingue entre fiebre terciana maligna (causada por *Plasmodium falciparum*), fiebre terciana (causada por *Plasmodium vivax* o *Plasmodium ovale*) y fiebre cuartana (producida por *Plasmodium malariae*). La fiebre terciana maligna es la forma más grave de la enfermedad, y se caracteriza por síntomas constitucionales graves, y algunas veces causa la muerte.

El paludismo se caracteriza por ataques de escalofríos, fiebre y sudoración, que se producen a intervalos que dependen del tiempo que se necesita para el desarrollo de una nueva generación de parásitos en el cuerpo. Después de la recuperación del ataque agudo, la enfermedad tiende a hacerse crónica, con recaídas ocasionales. La enfermedad es prevalente en áreas tropicales y subtropicales del mundo, que incluyen la región amazónica de Brasil, África oriental y meridional, y sureste asiático. La emergencia de un parásito del paludismo resistente a la cloroquina, que es un fármaco muy usado como panacea del paludismo, se ha convertido en un serio problema, y por lo tanto, hay una necesidad urgente de desarrollar un remedio eficaz. También han fallado intentos de desarrollar una vacuna contra el paludismo. Esto hace que haya una necesidad urgente de encontrar un enfoque alternativo basado en fármacos para tratar el paludismo.

Se han desarrollado fármacos de diversas clases químicas, tales como cloroquina, mefloquina, halofantrina y artemisinina, atovaquona/proguanilo (Malarone™), doxiciclina y primaquina, para el tratamiento del paludismo. Sin embargo, aunque los fármacos son marginalmente satisfactorios contra algunas cepas de paludismo, la mayor parte de las cepas del paludismo parecen haber desarrollado resistencia no sólo a fármacos individuales, sino también a múltiples combinaciones de fármacos. Fármacos que funcionaron inicialmente, se volvieron totalmente ineficaces después de un periodo de tiempo. Un periodo de remisión inicial a menudo va seguido de un periodo durante el cual nada parece ser eficaz contra la enfermedad. Esto se conoce como resistencia a múltiples fármacos, y permanece como un problema en los esfuerzos por desarrollar fármacos antipalúdicos. Un parásito del paludismo que responde inicialmente al tratamiento con uno o más fármacos se convierte en resistente al tratamiento no sólo cuando se utilizan los fármacos usados previamente, sino muchos otros fármacos antipalúdicos. Esto recalca más la necesidad urgente de encontrar nuevos compuestos que muestren una buena eficacia contra el paludismo, y una toxicidad mínima.

En los últimos años, varios informes indicaron que los macrólidos tienen capacidad para un uso profiláctico y terapéutico contra el paludismo. Se estudió la midecamicina en 1989 en dos modelos infecciosos que usaron *Plasmodium berghei* y *Plasmodium yoelii nigeriensis* (ratón), y *Plasmodium cynomolgi* (macaco de la India) [S. K. Puri y G. P. Dutti, *Chemotherap.* 35 (1989) 187]. En ambos modelos de ratón, la midecamicinina fue activa. Las dosis para la infección por *Plasmodium berghei* fueron significativamente menores que para *Plasmodium yoelii nigeriensis*. En el modelo de mono, no se observó eficacia. En otra investigación, el modelo animal se expuso a azitromicina [S. K. Puri y N. Singh, *Exp. Parasitol.* 94 (2000) 8]. La pauta de dosificación de 25-50 mg/kg refleja la misma dosis usada para el tratamiento antibacteriano. La azitromicina funcionaba en la administración profiláctica y terapéutica y, a diferencia de la midecamicinina, la azitromicina también era activa en el modelo de mono.

La eficacia de la azitromicina en el tratamiento de las infecciones de paludismo se estudió en Gambia [S. T. Sadiq *et al*, *Lancet* 1995 30, 346,881]. También se examinaron los indicios de profilaxis de paludismo o los efectos terapéuticos en niños sometidos a terapia para tracoma (la azitromicina es muy eficaz contra *C. trachomatis*). Una clara mejora de los diversos indicadores de infección de paludismo sugirió un beneficio terapéutico significativo de la azitromicina. La eficacia profiláctica de la azitromicina se confirmó en Kenia [S. L. Anderson *et al.*, *Ann. Intern. Med.* 123, 771]. Se consiguió una protección significativa en voluntarios adultos con una mejor profilaxis obtenida por medio del uso de un programa de administración diario de 250 mg frente a una pauta semanal de 1000 mg. Además, en un ensayo doble ciego, controlado con un placebo, con azitromicina en Irian Jaya en Indonesia [W. R. Taylor *et al.*, *Clin. Infect. Dis.* 28 (1999) 522], la eficacia profiláctica en pacientes no inmunes tratados con azitromicina fue de 71,6% para *Plasmodium falciparum* y de 98,9% para *Plasmodium vivax* en comparación con los testigos.

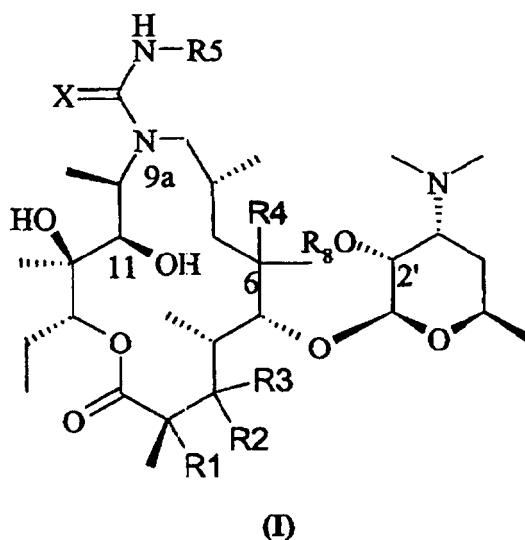
Los documentos EP 1253153 y WO 98/56802 describen procedimientos para la preparación de derivados de 9-desoxo-9a-aza-9a-homoeritromicina, que son útiles para el tratamiento de infecciones por bacterias o protozoos. El documento WO 00/57866 describe el uso de derivados de azitromicina para el tratamiento de infecciones oculares provocadas por, entre otros, el paludismo.

Los documentos WO 00/66603, EP 0657464, WO 04/43985, WO 02/68438 y WO 04/101591 describen 9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos para uso en el tratamiento de una infección bacteriana.

Compendio de la invención

Se ha encontrado que los 9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos tienen actividad antipalúdica. Estos compuestos pueden usarse por lo tanto en el tratamiento y la prevención del paludismo.

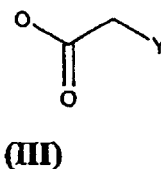
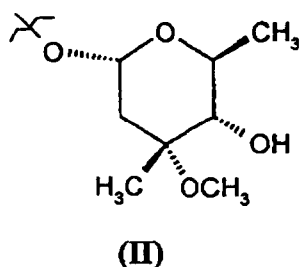
La presente invención está dirigida al uso de 9a-carbamoil y tiocarbamoil azálidos representados por la fórmula general (I),



en la que:

R¹ es hidrógeno o, junto con R², es un doble enlace;

R² es un azúcar cladinosa de fórmula (II), hidrógeno, hidroxilo o grupo de fórmula (III) en la que Y es un anillo aromático monocíclico sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, OH, OMe, NO₂, y NH₂; o



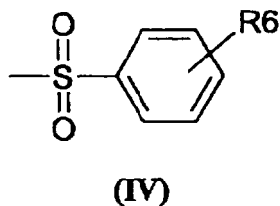
R² junto con R³ es una cetona, o junto con R¹ es un doble enlace;

R³ es hidrógeno o junto con R² es una cetona, o junto con R⁴ es un éter;

R⁴ es hidroxilo o OMe, o junto con R³ es un éter;

R⁵ es alquilo C₁₋₄, alquenido C₂₋₄, -(CH₂)_m-Ar, en donde Ar es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene hasta 10 átomos de carbono, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de N y O, sin sustituir o sustituido con uno o más de halógeno, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, o alcoxi C₁₋₆, y m es 0-3; o

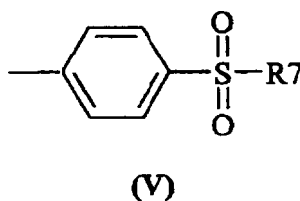
R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (IV),



en la que

R⁶ es H, alquilo C₁₋₄ o halógeno, o,

R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (V),



en la que

R⁷ es cloro, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetilisoxazolil-5-amino, o 5-metilisoxazolil-3-amino;

R⁸ es hidrógeno o grupo protector de hidroxilo; y

X es oxígeno o azufre,

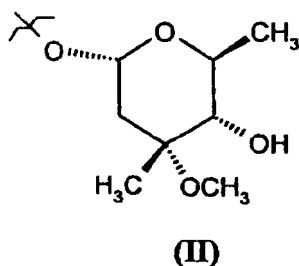
o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del paludismo.

Descripción detallada de la invención

En algunas realizaciones, el uso comprende usar un compuesto de fórmula (I), en la que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidroxilo, o un azúcar cladinosa de fórmula (II);

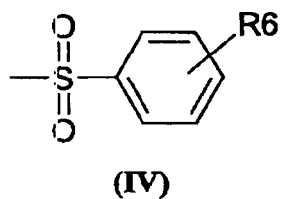


R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidroxilo;

R⁵ es isopropilo, bencilo, 3-clorofenilo o 1-naftilo; o

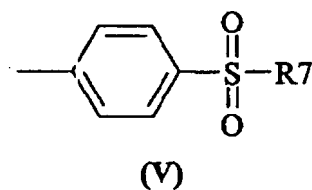
R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (IV),



10 en la que

R⁶ es 2-cloro, o,

15 R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (V),



25 en la que

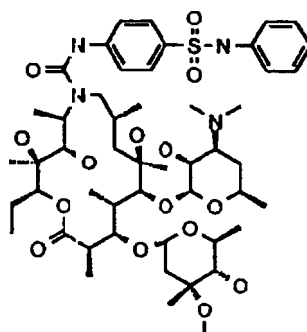
R⁷ es fenilamino, 2-piridilamino, o 5-metilisoxazolil-3-amino;

30 R⁸ es hidrógeno o acetilo; y

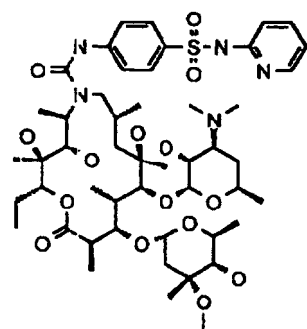
X es oxígeno o azufre;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

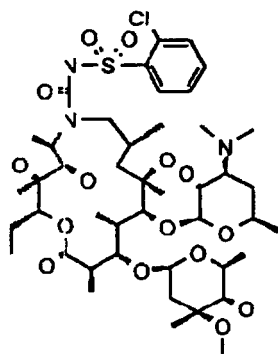
35 Los compuestos particularmente preferidos incluyen:



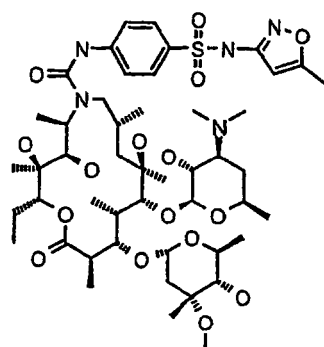
Compuesto 1



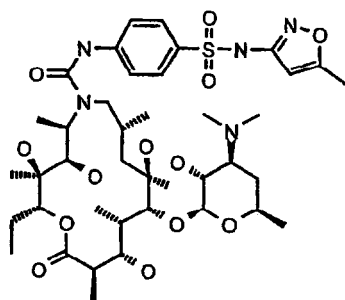
Compuesto 2



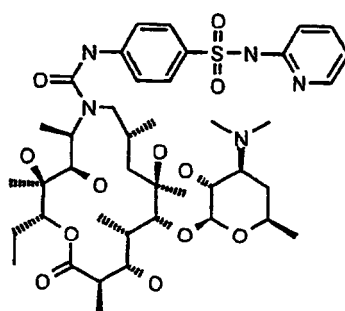
Compuesto 3



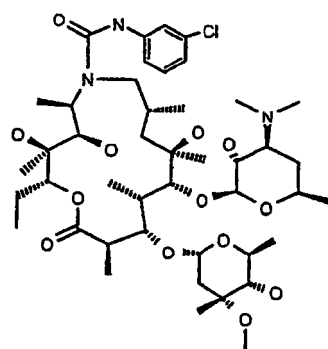
Compuesto 4



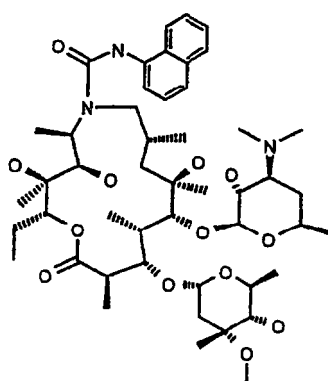
Compuesto 5



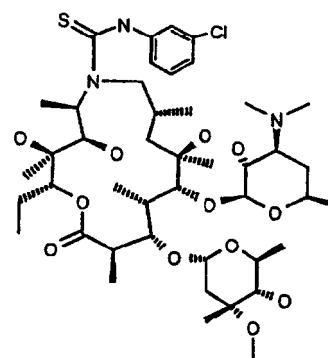
Compuesto 6



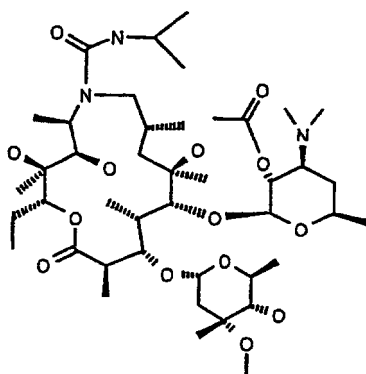
Compuesto 7



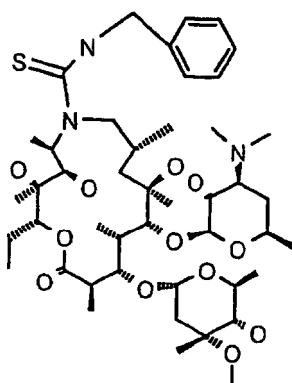
Compuesto 8



Compuesto 9

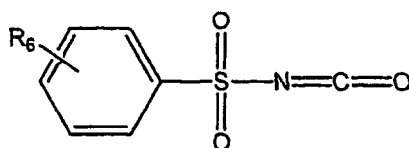


Compuesto 10

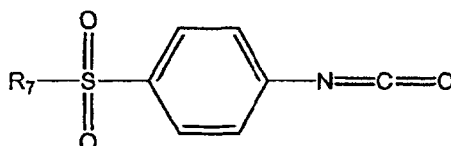


Compuesto 11

Los compuestos azálidos descritos por la Fórmula I pueden prepararse por los métodos descritos en los documentos US 5.629.296, EP 1175429, EP 0657464, EP 1414835 (WO 2002/068438 A2), WO 2004/043985, WO 2004/101591, cada descripción de los cuales está incorporada en la presente invención como referencia en su totalidad. Particularmente, los compuestos pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el documento EP 1414835, en las páginas 4-5, y procedimientos análogos a esta síntesis. Por ejemplo, en vez de hacer reaccionar el producto intermedio azálido con el fenilsulfonilisocianato descrito en el documento EP 1414835 como fórmula general 3:



el azálido puede hacerse reaccionar en su lugar con un compuesto descrito por:



Para la síntesis de los compuestos descritos en la Fórmula I. Pueden hacerse otras modificaciones de la reacción de síntesis, basadas en las prácticas habituales de la química orgánica. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I se forman por reacción del azálido sin sustituir en el nitrógeno 9a apropiado con el isocianato o tioisocianato sustituido en R₅ apropiado, usando las condiciones de reacción descritas en los documentos US 5.629.296, EP 1175429, EP 0657464, EP 1414835, WO 2004/043985 y/o WO 2004/101591.

Se apreciará por los expertos en la técnica que puede ser deseable usar derivados protegidos de productos intermedios usados en la preparación de los compuestos de fórmula I. La protección y desprotección de los grupos funcionales puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Los grupos hidroxilo o amino pueden protegerse con cualquier grupo protector de hidroxilo o amino (por ejemplo, como se describe en Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, New York, 1999). Los grupos protectores pueden retirarse por técnicas convencionales. Por ejemplo, los grupos de acilo (tales como grupos de alcanóilo, alcoxicarbonilo y ariloilo) pueden retirarse por solvólisis (por ejemplo, por hidrólisis en condiciones ácidas o alcalinas). Los grupos de arilmetoxicarbonilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo) pueden escindirse por hidrogenólisis en presencia de un catalizador tal como paladio sobre carbono.

La síntesis del compuesto objetivo se completa retirando cualquier grupo protector que esté presente en el penúltimo producto intermedio usando técnicas habituales, que son bien conocidas por los expertos en la técnica. El producto desprotegido final se purifica luego, cuando sea necesario, usando técnicas habituales tales como cromatografía en gel de sílice, HPLC sobre gel de sílice, y similares, o mediante recristalización.

El término “sales” puede incluir sales de adición de ácidos o sales de adición de bases libres. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales derivadas de ácidos inorgánicos atóxicos, tales como ácidos nítrico, fosfórico, sulfúrico o bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso, así como sales derivadas de ácidos orgánicos atóxicos, tales como los ácidos alifáticos mono- y dicarboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos, ácidos alcanodíicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, y ácidos acético, maleico, succínico o cítrico. Ejemplos no limitantes de tales sales incluyen napadisilato, besilato, sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrógeno-fosfato, dihidrógeno-fosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y gluconato, galacturonato (véase, por ejemplo, Berge S. M. *et al.* “Pharmaceutical Salts”, *J. of Pharma. Sci.*, 1977; 66:1).

Las sales de adición de ácidos de dichos compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, para preparar la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base, y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre se diferencian algo de sus respectivas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos, o aminas orgánicas. Los ejemplos de metales usados como cationes son sodio, potasio, magnesio, calcio, y similares. Son ejemplos de aminas adecuadas N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, dicitclohexilamina, etilendiamina, N-metilglucamina y procaina.

Las sales de adición de bases de dichos compuestos de carácter ácido se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, para preparar la sal de la manera convencional. La forma de ácido libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con un ácido, y aislando el ácido libre.

La frase “farmacéuticamente aceptable”, como se usa a propósito de las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y, de forma típica, no producen reacciones adversas cuando se administran a un mamífero (por ejemplo, un ser humano). Preferiblemente, como se usa en la presente invención, la expresión “farmacéuticamente aceptable” quiere decir aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otras farmacopeas reconocidas, generalmente para uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente invención, quiere decir cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, éster, de un compuesto de la invención, que después de la administración al receptor, es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la invención, o un metabolito activo o resto del mismo. Tales derivados pueden reconocerse por los expertos en la técnica, sin una experimentación excesiva. Sin embargo, se hace referencia a la enseñanza de *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5ª Edición, Vol 1: *Principles and Practice*, que se incorpora en la presente invención como referencia, hasta el punto de enseñar tales derivados. Los derivados farmacéuticamente aceptables preferidos son sales, solvatos, ésteres, carbamatos, y ésteres de fosfato. Los derivados farmacéuticamente aceptables particularmente preferidos son sales, solvatos y ésteres. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferidos son sales y ésteres.

Los compuestos de Fórmula I pueden administrarse con uno o más vehículos. El término “vehículo”, aplicado a composiciones farmacéuticas de la invención, se refiere a un diluyente, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, y aceites, que incluyen los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E.W. Mar-

tin, 18ª edición. Se prefieren particularmente para la presente invención los vehículos adecuados para una liberación inmediata, es decir, la liberación de la mayor parte o de todo el principio activo durante un breve periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y que hacen posible la absorción rápida del fármaco.

5 La presente invención incluye también profármacos de los compuestos de Fórmula I, es decir, compuestos que liberan un fármaco original activo conforme a la Fórmula I *in vivo*, cuando se administran a un mamífero. Los profármacos de un compuesto de Fórmula I se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de Fórmula I, de tal manera que las modificaciones pueden escindirse *in vivo* para liberar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de Fórmula I en los que un grupo hidroxilo, amino, o carboxi de un compuesto de
10 Fórmula I se une a cualquier grupo que pueda escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino o carboxi libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, ésteres (por ejemplo, derivados de acetato, formiato, y benzoato) de compuestos de fórmula I, o cualquier otro derivado que tras llevarse al pH fisiológico o a través de la acción enzimática se convierte en el fármaco original activo.

15 La presente invención también incluye solvatos de los compuestos de Fórmula I o sus sales. Los solvatos preferidos son los hidratos.

Los compuestos de Fórmula I tienen uno o más centros quirales y, dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes individuales, pueden tener también isómeros geométricos. Los isómeros que se diferencian en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”. Los estereoisómeros que no son imágenes especulares
20 unos de otros se denominan “diastereoisómeros”, y los que son imágenes especulares no superponibles unos de otros se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro quiral, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico, y se describe por las reglas de secuencia R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de la luz polarizada, y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómero (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede
25 existir como un enantiómero individual o como una mezcla de enantiómeros. Una mezcla que contiene proporciones iguales de los enantiómeros se denomina una “mezcla racémica”. La presente invención incluye todos los isómeros individuales de compuestos de fórmula I. La descripción o nombre de un compuesto particular en la memoria descriptiva y reivindicaciones pretende incluir tanto los enantiómeros individuales como sus mezclas, racémicas o de otra
30 manera (es decir, enriquecidas en uno o más isómeros). Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la resolución de estereoisómeros son bien conocidos en la técnica.

La presente invención también incluye estereoisómeros del tipo *sin-anti*, y sus mezclas, que se encuentran cuando está presente una oxima o grupo similar. El grupo de mayor prioridad según las reglas Cahn Ingold Prelog unido
35 a uno de los átomos terminales del doble enlace de la oxima, se compara con el grupo hidroxilo de la oxima. El estereoisómero se designa como *Z* (*zusammen* = juntos) o *sin* si el hidroxilo de la oxima está en el mismo lado de un plano de referencia que pasa a través del doble enlace C=N que el grupo de mayor prioridad; el otro estereoisómero se designa como *E* (*entgegen* = opuestos) o *anti*.

40 Dependiendo del tipo de formulación, además de una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de Fórmula I, contendrán excipientes o diluyentes sólidos o líquidos para uso farmacéutico, y posiblemente otros aditivos usados normalmente en la preparación de formulaciones farmacéuticas, tales como espesantes, agentes agregantes, lubricantes, agentes disgregantes, aromatizantes y colorantes.

45 El término “alquilo”, como se usa en la presente invención, como un grupo o como parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁₋₆ quiere decir una cadena alquílica lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de carbono; los ejemplos de tal grupo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, 3-metilbutilo, hexilo y 2,3-dimetilbutilo, y similares. De manera similar, el término alquilo C₁₋₄ quiere decir una cadena alquílica lineal o
50 ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

El término “alquenilo”, como se usa en la presente invención, como un grupo o como una parte de un grupo, se refiere a una cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que contiene el número indicado de átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace. Por ejemplo, la expresión “alquenilo C₂₋₄” quiere decir un grupo alquenilo lineal o
55 ramificado que contiene al menos 2, y como máximo 4, átomos de carbono, y que contiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de “alquenilo”, como se usa en la presente invención, incluyen, pero no están limitados a, etenilo, 2-propenilo, 3-butenilo, 2-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-metilbut-2-etenilo. Se apreciará que en los grupos de la forma -O-alquenilo C₂₋₆, preferiblemente el doble enlace no es adyacente al átomo de oxígeno.

60 El término “alcoxi”, como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquílico C₁₋₅ de cadena lineal o ramificada, como se ha definido previamente, unido al resto molecular original por medio de un átomo de oxígeno que contiene el número indicado de átomos de carbono. Por ejemplo, alcoxi C₁₋₄ quiere decir un grupo alcoxi lineal o ramificado que contiene al menos 1, y como máximo 4, átomos de carbono. Los ejemplos de “alcoxi”, como se usa en la presente invención, incluyen, pero no están limitados a, metoxi, etoxi, propoxi, prop-2-oxi, butoxi, but-2-oxi, 2-metilprop-1-oxi y 2-metilprop-2-oxi.
65

Los términos “haloalquilo” y “haloalcoxi” se refieren a grupos “alquilo” y “alcoxi” como se han definido anteriormente, sustituidos con uno o más halógenos, en los que el halógeno es un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo.

El término “tratar” o “tratamiento” del paludismo incluye

- (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del paludismo que se desarrollan en un mamífero que ha estado en contacto con el parásito.
- (2) inhibir el paludismo, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo del paludismo o una recaída del mismo, o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo, o
- (3) aliviar o atenuar uno o más de los síntomas clínicos o subclínicos del paludismo.

El efecto beneficioso en un sujeto que ha de tratarse es estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o para el médico.

El “tratamiento profiláctico” del paludismo incluye el tratamiento de sujetos que están en riesgo de desarrollar el paludismo. Éste incluye el tratamiento de sujetos que se han expuesto a mosquitos portadores del paludismo, el tratamiento de sujetos que pretenden viajar a un país donde el paludismo es endémico, y el tratamiento de sujetos que tienen riesgo por otras razones de exposición a mosquitos portadores del paludismo.

Un ejemplo de “aliviar” un síntoma subclínico es la observación en un individuo tratado de la disminución del número de células inmunitarias que segregan citocinas o linfocinas proinflamatorias, o una disminución en el ARNm que codifica tales linfocinas o citocinas.

“Tratamiento de mantenimiento” es un tratamiento durante una fase del paludismo que sigue a la fase aguda, en la que se logra la remisión del parásito (total o parcial) de uno o más síntomas de la enfermedad, hasta la siguiente manifestación de la enfermedad. Los parásitos *Plasmodium vivax* y *P. ovale* tienen fases latentes en el hígado que pueden permanecer asintomáticas durante años. El tratamiento de mantenimiento para estas cepas es particularmente importante. Las características distintivas de la fase aguda incluyen síntomas como escalofríos, y fiebre.

“Paciente que responde” se refiere a un paciente que ha respondido previamente a un tratamiento para una enfermedad inflamatoria no infecciosa, que implica la administración de un agente activo particular (o una combinación de agentes activos) en cantidad o cantidades particulares.

“Sujeto” se refiere a un animal, que es preferiblemente un mamífero, y más preferiblemente un ser humano o un animal doméstico. Lo más preferiblemente, el sujeto es un ser humano. Como se usa en la presente invención, el término paciente se usa como sinónimo de sujeto.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” quiere decir la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para el tratamiento de un estado, trastorno o afección, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, condición física y respuesta del mamífero que ha de tratarse.

Composiciones farmacéuticas

Aunque es posible que, para usar en los métodos de la invención, un compuesto de Fórmula I puede administrarse como el fármaco, es preferible presentar el principio activo en una formulación farmacéutica, por ejemplo, en la que el agente está mezclado con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado con respecto a la ruta de administración pretendida y a la práctica farmacéutica convencional.

La frase “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que se consideran generalmente como seguras. En particular, los vehículos farmacéuticamente aceptables usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención son fisiológicamente tolerables, y no producen típicamente una reacción alérgica o adversa similar (por ejemplo, trastornos gástricos, mareos, y similares) cuando se administran a un paciente. Preferiblemente, como se usa en la presente invención, la expresión “farmacéuticamente aceptable” quiere decir aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o de un estado, o indicado en la Farmacopea de Estados Unidos u otra farmacopea reconocida generalmente, para uso en mamíferos, y más particularmente en seres humanos.

Un “excipiente farmacéuticamente aceptable” quiere decir un excipiente que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, atóxica y que no es indeseable biológicamente ni de otra manera, e incluye un excipiente que es aceptable para uso veterinario así como para uso farmacéutico humano. Un “excipiente farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente solicitud, incluye tanto uno como más de uno de tales excipientes.

El término “vehículo” se refiere a un diluyente, excipiente y/o vehículo con el que se administra un compuesto activo. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener combinaciones de más de un vehículo. Tales vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua, disoluciones salinas, disoluciones acuosas de

dextrosa, disoluciones acuosas de glicerol, y aceites, incluyendo los de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Preferiblemente se emplean como vehículos agua o disoluciones salinas acuosas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para disoluciones inyectables. Se describen vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 18ª edición.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en cualquier forma útil para uso en medicina humana o veterinaria y, por lo tanto, la invención incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención adaptado para uso en medicina humana o veterinaria. Tales composiciones pueden presentarse para usar de un modo convencional con la ayuda de uno o más vehículos adecuados. Los vehículos aceptables para uso terapéutico son bien conocidos en la técnica farmacéutica, y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección del vehículo farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía pretendida de administración y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender, además del vehículo, cualquier aglutinante(s), lubricante(s), agente(s) de suspensión, agente(s) de revestimiento y/o agente(s) solubilizante(s) adecuado(s).

Se apreciará que las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden estar en forma de suspensiones, cápsulas o comprimidos para administración por vía oral, parenteral, transdérmica, inhalación, sublingual, tópica, mediante implantes, nasal o entérica (u otra administración por la mucosa), que pueden formularse de la manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. Debe entenderse que no es necesario que todos los compuestos se administren por la misma vía. De igual forma, si la composición comprende más de un componente activo, entonces esos componentes pueden administrarse por diferentes vías. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para administrarse usando una minibomba o a través de la mucosa, por ejemplo, como una pulverización nasal o aerosol para inhalación o una disolución que puede ingerirse, o por vía parenteral, en la que la composición se fórmula mediante una forma inyectable, para administración, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Como alternativa, la formulación puede diseñarse para administrarse por múltiples vías.

La presente invención se refiere además a formulaciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una de sus sales, mezclada con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser líquidos adecuados para administración oral y/o parenteral, por ejemplo, gotas, jarabes, disoluciones, disoluciones inyectables que están listas para el uso o que se preparan mediante la dilución de un producto liofilizado, pero preferiblemente son sólidos o semisólidos, como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, bolitas, óvulos vaginales, supositorios, cremas, bálsamos, geles, pomadas; o disoluciones, suspensiones, emulsiones, u otras formas adecuadas para la administración por vía transdérmica o por inhalación.

Los compuestos de la invención pueden administrarse para aplicaciones de liberación inmediata, retardada, modificada, mantenida, por pulsos o controlada.

Las composiciones orales más preferidas son comprimidos o cápsulas de liberación lenta, retardada o de liberación localizada (por ejemplo, liberación entérica, especialmente colónica). Este perfil de liberación puede conseguirse, sin limitación, mediante el uso de un revestimiento resistente a las condiciones dentro del estómago, pero que libera el contenido en el colon u otra parte del tubo gastrointestinal en la que se ha identificado un sitio de lesión o de inflamación. O puede conseguirse una liberación retardada por medio de un revestimiento que es simplemente lento en disgregarse. O pueden combinarse los dos perfiles (liberación retardada y localizada) en una sola formulación por medio de la elección de uno o más revestimientos apropiados y otros excipientes. Estas formulaciones constituyen una característica adicional de la presente invención.

Las composiciones adecuadas para una liberación retardada o localizada y/o las formulaciones orales con revestimiento entérico, incluyen formulaciones de comprimidos con un revestimiento pelicular que son resistentes al agua, sensibles al pH, se digieren o emulsionan mediante los jugos intestinales, o se deshacen a una velocidad lenta pero regular cuando se humedecen. Los materiales de recubrimiento adecuados incluyen, pero no están limitados a, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, acetatoftalato de celulosa, poli(acetatoftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros de ácido metacrílico y sus ésteres, y combinaciones de los mismos. Pueden usarse plastificantes tales como, pero no limitados a, polietilenglicol, ftalato de dibutilo, triacetina y aceite de ricino. También puede usarse un pigmento para colorear la película. Los supositorios se preparan usando vehículos tales como manteca de cacao, bases de supositorios tales como Suppocire C y Suppocire NA50 (suministrados por Gattefossé Deutschland GmbH, D-Weil am Rhein, Alemania) y otros excipientes de tipo Suppocire obtenidos por interesterificación de aceite de palma hidrogenado y aceite de semilla de palma (triglicéridos C₈-C₁₈), esterificación de glicerol y ácidos grasos específicos, o glicéridos poliglucosilados y Witepsol (derivados de aceites vegetales hidrogenados con aditivos). Los enemas se formulan usando el compuesto activo apropiado conforme a la presente invención y disolventes o excipientes para suspensiones. Las suspensiones se preparan usando compuestos micronizados, y vehículos apropiados que contienen agentes estabilizantes de suspensiones, espesantes y emulsionantes como carboximetilcelulosa y sus sales, poli(ácido acrílico) y sus sales, polímeros carboxivinílicos y sus sales; ácido alginico y sus sales, alginato de propilenglicol, chitosán, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, metilcelulosa,

alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, polímero de N-vinilacetamida, poli(metacrilato de vinilo), polietilenglicol, Pluronic, gelatina, copolímero de metil vinil éter-anhídrido maleico, almidón soluble, Pullulan y un copolímero de acrilato de metilo y acrilato de 2-etilhexilo, lecitina, derivados de lecitina, ésteres de ácidos grasos de propilenglicol, ésteres de ácidos grasos de glicerol, ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ésteres de ácidos grasos de sorbitán polio-
 5 xietilenado, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, aceite de ricino hidratado polioxietilenado, éteres alquílicos polioxietilenados, y un sistema de Pluronic y tamponante apropiado, en un intervalo de pH de 6,5 a 8. Es adecuado el uso de conservantes y agentes enmascarantes. El diámetro medio de partículas micronizadas puede estar entre 1 y 20 micrómetros, o puede ser inferior a 1 micrómetro. También pueden incorporarse compuestos en la formulación usando sus formas salinas solubles en agua.

10 Como alternativa, pueden incorporarse materiales en la matriz del comprimido, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa o polímeros de ésteres del ácido acrílico y metacrílico. Estos últimos materiales también pueden aplicarse a comprimidos mediante revestimiento por compresión.

15 Pueden prepararse composiciones farmacéuticas mezclando una cantidad terapéuticamente eficaz del principio activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede tener formas diferentes, dependiendo del modo de administración. Pueden prepararse composiciones farmacéuticas usando excipientes farmacéuticos y métodos de preparación convencionales. Las formas para administración oral pueden ser cápsulas, polvos o comprimidos en los que
 20 pueden añadirse vehículos sólidos habituales, que incluyen lactosa, almidón, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, manitol, así como excipientes orales líquidos habituales que incluyen, pero no están limitados a, etanol, glicerol, y agua. Todos los excipientes pueden mezclarse con agentes disgregantes, disolventes, agentes de granulación, humectantes y aglutinantes. Cuando se usa un vehículo sólido para la preparación de composiciones orales (por ejemplo, almidón, azúcar, caolín, aglutinantes, agentes disgregantes), la preparación puede estar en forma de polvo, cápsulas que contienen gránulos o partículas recubiertas, comprimidos, cápsulas de gelatina dura, o gránulos,
 25 sin limitación, y la cantidad del vehículo sólido puede variar (entre 1 mg y 1 g). Los comprimidos y las cápsulas son las formas de composición oral preferidas.

Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el método de administración pretendido, que incluyen, por ejemplo, una disolución, una suspensión,
 30 o una emulsión. Los vehículos líquidos se usan típicamente para preparar disoluciones, suspensiones, y emulsiones. Los vehículos líquidos contemplados para uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, disolución salina, disolvente(s) orgánico(s) farmacéuticamente aceptable(s), aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, y similares, así como mezclas de dos o más de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados, tales como solubilizantes, emulsionantes, nutrientes, tampones, conservan-
 35 tes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes, y similares. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, y similares. Para administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo, y similares. Las composiciones de la presente invención
 40 también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados en liposomas, y similares, así como combinaciones de dos o más cualesquiera de los mismos.

Los ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, almidón, almidón pregelatinizado, almidón-glicolato sódico, carboxi-
 45 metilcelulosa sódica, croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, alginatos, resinas, tensioactivos, composiciones efervescentes, silicatos de aluminio acuosos, y polivinilpirrolidona reticulada.

Los ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables para composiciones orales útiles en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, goma arábiga; derivados de celulosa, tales como metilcelulosa, carboxime-
 50 tilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o hidroxietilcelulosa; gelatina, glucosa, dextrosa, xilitol, polimetacrilatos, polivinilpirrolidona, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, goma de tragacanto, resina xantana, alginatos, silicato de magnesio-aluminio, polietilenglicol o bentonita.

Los ejemplos de cargas farmacéuticamente aceptables para composiciones orales incluyen, pero no están limitados
 55 a, lactosa, lactosa anhidra, lactosa monohidratada, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (particularmente celulosa microcristalina), fosfato cálcico dihidratado o anhidro, carbonato cálcico y sulfato de calcio.

Los ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables útiles en las composiciones de la invención incluyen, pero no están limitados a, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, polímeros de óxido de etileno, laurilsulfato
 60 sódico, laurilsulfato de magnesio, oleato sódico, estearil-fumarato sódico y dióxido de silicio coloidal.

Los ejemplos de aromatizantes farmacéuticamente aceptables adecuados para las composiciones orales incluyen, pero no están limitados a, aromas sintéticos y aceites aromáticos naturales tales como extractos de aceites, flores, frutas (por ejemplo, plátano, manzana, guinda, melocotón) y combinaciones de los mismos, y aromas similares. Su
 65 uso depende de muchos factores, siendo el más importante la aceptabilidad organoléptica para la población que tomará las composiciones farmacéuticas.

ES 2 326 002 T3

Los ejemplos de colorantes farmacéuticamente aceptables adecuados para las composiciones orales incluyen, pero no están limitados a, colorantes sintéticos y naturales tales como dióxido de titanio, beta-caroteno y extractos de piel de pomelo.

5 Los ejemplos adecuados de edulcorantes farmacéuticamente aceptables para las composiciones orales incluyen, pero no están limitados a, aspartamo, sacarina, sacarina sódica, ciclamato sódico, xilitol, manitol, sorbitol, lactosa y sacarosa.

10 Los ejemplos adecuados de tampones farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, ácido cítrico, citrato sódico, bicarbonato sódico, fosfato sódico dibásico, óxido de magnesio, carbonato cálcico, e hidróxido de magnesio.

15 Los ejemplos adecuados de tensioactivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, laurilsulfato sódico y polisorbato.

20 Los ejemplos adecuados de conservantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como disolventes, por ejemplo etanol, propilenglicol, alcohol bencílico, clorobutanol, sales de amonio cuaternario, y parabenos (tales como metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, etc.).

Los ejemplos adecuados de estabilizantes y antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a, ácido etilendiaminatetraacético (EDTA), tiourea, tocoferol y butil-hidroxianisol.

25 Los compuestos de la invención también pueden formularse, por ejemplo, en forma de supositorios que, por ejemplo, contienen bases de supositorio convencionales para uso en medicina humana o veterinaria, o en forma de óvulos vaginales, por ejemplo, que contienen bases de óvulos vaginales convencionales.

30 Los compuestos conforme a la invención pueden formularse para administración tópica, para uso en medicina humana y veterinaria, en forma de pomadas, cremas, geles, hidrogeles, lociones, disoluciones, champús, polvos (que incluyen polvos para pulverización o de uso externo), óvulos vaginales, tampones, pulverizaciones, baños, aerosoles, gotas (por ejemplo, colirios, gotas para los oídos o nasales) o "pour-on".

35 Para la aplicación tópica en la piel, el agente de la presente invención puede formularse como una pomada adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto, por ejemplo, en una mezcla con uno o más de los siguientes: aceite mineral, vaselina líquida, vaselina filante, propilenglicol, compuesto de poli(óxido de etileno) poli(óxido de propileno), cera emulsionante, monoestearato de sorbitán, un polietilenglicol, parafina líquida, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua. Tales composiciones también pueden contener otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como polímeros, aceites, vehículos líquidos, tensioactivos, tampones, conservantes, estabilizantes, antioxidantes, humectantes, emolientes, colorantes, y 40 aromatizantes.

Los ejemplos de polímeros farmacéuticamente aceptables adecuados para tales composiciones tópicas incluyen, pero no están limitados a, polímeros acrílicos; derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa o hidroxipropilcelulosa; polímeros naturales, tales como alginatos, goma de tragacanto, pectina, xantano y 45 quitosano.

Como se ha indicado, el compuesto de la presente invención puede administrarse por vía intranasal o por inhalación, y se suministra de manera útil en forma de un inhalador de polvo seco o una presentación de pulverización en aerosol, a partir de un recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizado, con el uso de un propulsor adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, un hidrofluoroalcano tal como 50 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA 134AT[™]) o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA 227EA), dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. El recipiente, bomba, pulverizador o nebulizador presurizado puede contener una disolución o suspensión del compuesto activo, por ejemplo, usando una mezcla de etanol y el propulsor 55 como disolvente, que puede contener adicionalmente un lubricante, por ejemplo, trioleato de sorbitán.

60 Las cápsulas y los cartuchos (hechos, por ejemplo, de gelatina) para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón.

Para administración tópica por inhalación, los compuestos conforme a la invención pueden administrarse para uso en medicina humana o veterinaria mediante un nebulizador.

65 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener de 0,01 a 99% en peso por volumen del material activo. Para la administración tópica, por ejemplo, la composición generalmente contendrá 0,01-10%, más preferiblemente 0,01-1% del material activo.

Puede determinarse una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención por métodos conocidos en la técnica. Las cantidades terapéuticamente eficaces dependerán de la edad y del estado fisiológico general del paciente, la vía de administración y la formulación farmacéutica usada. También se determinará por la cepa de parásito del paludismo que haya infectado al sujeto. Las dosis terapéuticas generalmente estarán entre aproximadamente 10 y 2000 mg/día, y preferiblemente entre aproximadamente 30 y 1500 mg/día. Pueden usarse otros intervalos, incluyendo, por ejemplo, 50-500 mg/día, 50-300 mg/día y 100-200 mg/día. La cantidad del compuesto que se necesita para un tratamiento profiláctico, denominada dosificación profilácticamente eficaz, es generalmente la misma que la descrita para el tratamiento terapéutico.

La administración puede ser una vez al día, dos veces al día, o más a menudo, y puede disminuirse durante una fase de mantenimiento de la enfermedad o trastorno, por ejemplo, una vez cada dos o tres días en lugar de cada día o dos veces al día. La dosis y la frecuencia de administración dependerán de los signos clínicos, que confirman el mantenimiento de la fase de remisión, con la reducción o ausencia de al menos uno o más preferiblemente más de un signo clínico de la fase aguda conocida por el experto en la técnica.

Ejemplos

Las características y ventajas de la invención se muestran de manera más completa mediante los siguientes Ejemplos no limitantes.

El efecto terapéutico de los compuestos de la presente invención se determinó en los experimentos proporcionados en los Ejemplos.

Ejemplo 1

Protocolos de cribado in vitro

Los cribados *in vitro* para determinar la actividad antipalúdica intrínseca se basaron en modificaciones de los procedimientos descritos por Desjardins RE, Canfield CJ, Haynes JD, Chulay JD. (Quantitative assessment of antimalarial activity *in vitro* by a semiautomated microdilution technique. *Antimicrob Agents Chemother.* 1979 Dec; 16(6):710-8.), Chulay JD, Haynes JD, Diggs CL. (*Plasmodium falciparum*: Assessment of *in vitro* growth by [³H]hypoxanthine incorporation. *Exp. Parasitol.* 1983 55:138-146.), y Milhous WK, Weatherly NF, Bowdre JH, Desjardins RE. (*In vitro* activities of and mechanisms of resistance to antifol antimalarial drugs. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 Apr; 27 (4):525-30.). El sistema se limitó a la evaluación de la actividad intrínseca frente al ciclo de vida asexual eritrocítico (esquizonticidas sanguíneos). Se usaron dos clones de *Plasmodium falciparum* de CDG/Indochina III (W-2) y CDG/Sierra Leone I (D-6) (Oduola AM, Weatherly NF, Bowdre JH, Desjardins RE. *Plasmodium falciparum*: cloning by single-erythrocyte micromanipulation and heterogeneity *in vitro*. *Exp Parasitol.* 1988 66(1):86-95.) para todos los análisis. Se usó un aislado de Tailandia resistente a múltiples fármacos, TM91C235, para el análisis de precibado. W-2 es resistente a cloroquina, quinina y pirimetamina y es sensible a mefloquina. D-6 tiende a ser más resistente a mefloquina y sensible a la cloroquina, quinina, y pirimetamina. Todos los documentos mencionados en este párrafo se incorporan como referencia en su totalidad.

Todos los parásitos se mantuvieron en cultivos a largo plazo continuos en medio RPMI-1640 complementado con eritrocitos humanos A positivo (A+) lavados al 6%, Hepes 25 mM, NaHCO₃ 32 mM, y plasma humano A+ inactivado por calor al 10% o ALBUMAX® (seroalbúmina bovina rica en lípidos; Invitrogen, Carlsbad, CA). Todos los cultivos y análisis se llevaron a cabo a 37°C en una atmósfera de CO₂ al 5% y O₂ al 5%, con un equilibrio de N₂.

Ejemplo 2

Análisis de precibado

El análisis de precibado usa TM91C235 diluido a una parasitemia de 0,4%, en un hematocrito de 1% en medios RPMI-1640 y ALBUMAX® sin ácido fólico y sin ácido p-aminobenzoico. Típicamente, se disuelve un mg del compuesto en 100 µl de dimetilsulfóxido (DMSO). El compuesto se diluye adicionalmente en medio de cultivo sin folato (FF) con ALBUMAX® para la primera concentración de partida inicial. El resto de la disolución madre del fármaco se mantuvo a -70°C. El aislado se preexpuso, por duplicado, a tres concentraciones (25.000 ng/ml, 2.500 ng/ml, y 25 ng/ml) del compuesto de ensayo durante 48 h en una placa de microvaloración (MTP) de 96 pocillos usando la estación de trabajo de laboratorio automatizada BIOMEK® 2000. Cada MTP contiene cloroquina como testigo para evaluar la actividad relativa del compuesto y para controlar la respuesta de TM91C235.

Después de la preincubación, se añadió [³H]-hipoxantina a cada pocillo de la MTP. (El análisis se basa en la incorporación de hipoxantina radiomarcada por los parásitos, lo que indica reproducción, y la inhibición de la incorporación de isótopos se atribuyó a la actividad de fármacos antipalúdicos conocidos o candidatos). Después de un tiempo de incubación total de 72 h, las MTP se congelaron para lisar los eritrocitos y los parásitos. El ADN del parásito se recuperó recogiendo el lisado sobre placas de filtro de fibra de vidrio usando un recolector de células Packard FilterMate™. La

ES 2 326 002 T3

radiactividad se contó en un contador de centelleo de microplacas Packard TopCount™. Los resultados se registraron como recuento por minuto (CPM) por pocillo a cada concentración de fármaco, dividido entre la media aritmética de los CPM de los tres pocillos testigos de infección con parásito sin tratar.

Ejemplo 3

Ensayo de dilución en serie

Si un compuesto no afectaba al crecimiento de los parásitos a 25.000 ng/ml, se clasificaba como inactivo. Si un compuesto producía una reducción de más de dos desviaciones típicas de la media aritmética de los testigos de infección sin tratar a 25.000 ng/ml, pero inferior a 50% a 2.500 ng/ml, el compuesto se consideraba parcialmente activo. Sin embargo, si un compuesto producía una reducción superior a 50% de la incorporación de [³H]-hipoxantina con respecto a los parásitos testigos de infección sin tratar a 2.500 ng/ml, el compuesto se clasificaba como totalmente activo, y se evaluaba adicionalmente por diluciones en serie a la mitad para determinar el valor de CI₅₀ (concentración inhibidora de 50%).

El ensayo de dilución en serie se realizó usando las mismas condiciones de análisis, y la disolución madre del compuesto usado para el cribado preliminar, como se ha descrito anteriormente. Se usaron tanto los clones D-6 como los clones W-2. Los compuestos se diluyeron dos veces en 11 intervalos de concentraciones diferentes, partiendo de una concentración que se basó en el cribado preliminar. Para cada fármaco se determinó el perfil de respuesta a la concentración, y se determinaron las concentraciones inhibidoras de 50% (CI₅₀) usando un programa de análisis logístico de respuesta a la dosis no lineal. Si los resultados de este análisis no coincidían con los intervalos de concentración del cribado preliminar, se repetía el análisis. Para cada análisis, se determinó el valor de CI₅₀ para cada clon frente a los antipalúdicos conocidos cloroquina y mefloquina. Estos valores de referencia establecieron el perfil de sensibilidad del parásito con relación a los compuestos comparado con antipalúdicos conocidos.

Ejemplo 4

Los valores de CI₅₀ pueden determinarse de manera similar para aislados/clones resistentes a fármacos de una amplia diversidad de localizaciones geográficas, usando diferentes aislados/clones en los análisis descritos en la presente invención. Los análisis descritos en los Ejemplos 1-3 pueden repetirse usando tanto muestras conforme a la Fórmula I como aislados/clones de diferentes cepas de paludismo, para determinar la actividad antipalúdica de los compuestos. Por ejemplo, los análisis anteriores pueden usarse para determinar los valores de CI₅₀ para cepas de paludismo TM91C235 (de las que se ha informado que son resistentes a la mefloquina, cloroquina, y quinina), D6 (de las que se ha informado que son resistentes a la mefloquina), y W2 (de las que se ha informado que son resistentes a la cloroquina, quinina, y pirimetamina).

Ejemplo 5

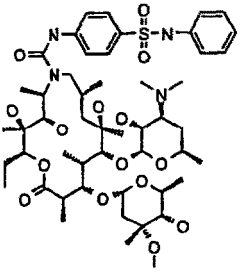
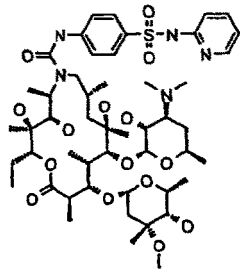
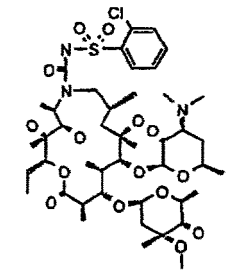
Resultados de los análisis

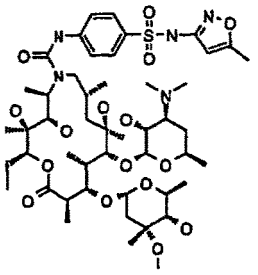
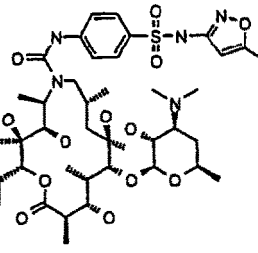
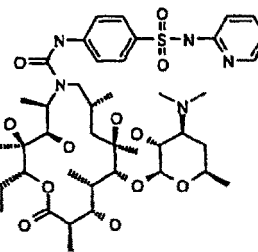
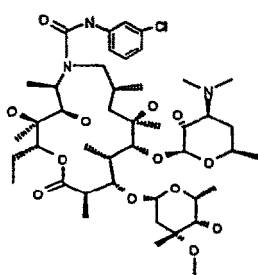
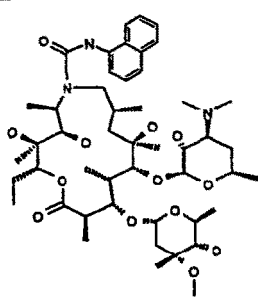
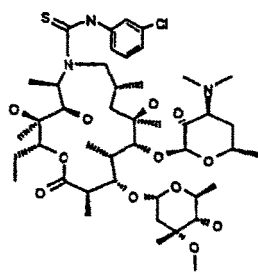
Como se ha descrito anteriormente, se expusieron parásitos durante 72 horas. Los datos de los ensayos de potencia *in vitro* de la azitromicina frente a las tres cepas de parásito se han promediado, y esos valores se usaron para la identificación de los compuestos macrólidos “activos”. Estos valores medios de CI₅₀ frente a cepas TM91C235, D6, y W2 fueron 1621,2 ng/ml, 796,9 ng/ml, y 1759,2 ng/ml, respectivamente.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

Estructuras de los compuestos ensayados seleccionados

Número de compuesto	Estructura
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	

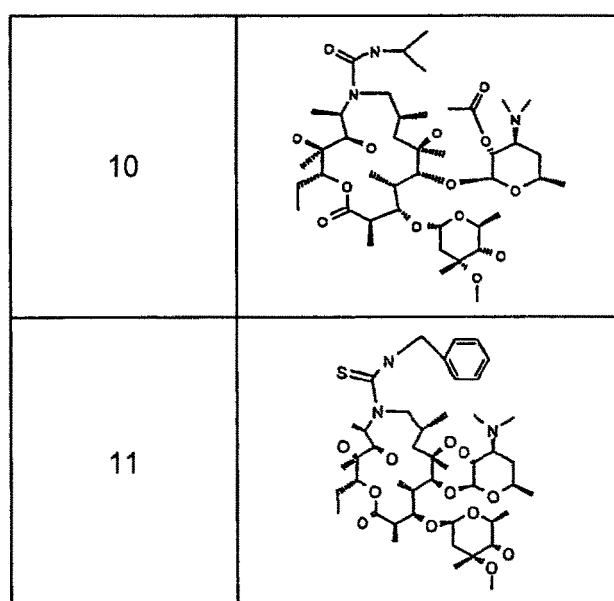


TABLA 2

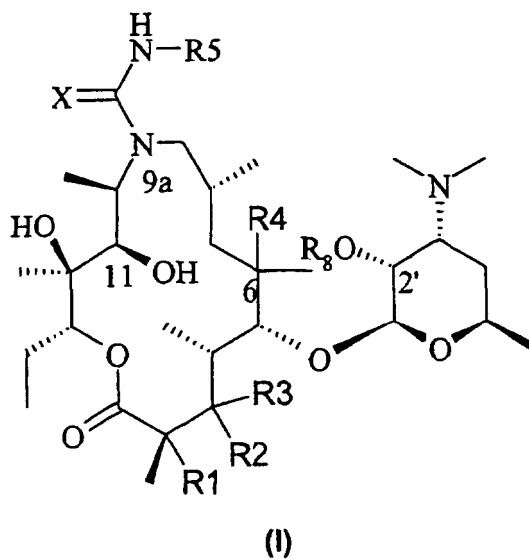
Valores de CI_{50} de compuestos macrólidos, en comparación con azitromicina, ensayados frente a las tres cepas de parásitos (TM91C235, D6, y W2) con diferentes perfiles de resistencia

Compuesto	CI_{50} (ng/ml)		
	TM91C235	D6	W2
azitromicina	1621,2	796,9	1759,2
Compuesto 1	299,2	427,9	447,7
Compuesto 2	1027,4	250,7	NA
Compuesto 3	NA	1111,2	1433,0
Compuesto 4	NA	119,7	1588,2
Compuesto 5	NA	52,3	NA
Compuesto 6	NA	90,8	NA
Compuesto 7	ND	582,5	1219,4
Compuesto 8	712,1	750,9	1904,4
Compuesto 9	ND	762,3	1501,5
Compuesto 10	353,4	NA	NA
Compuesto 11	304,4	253,0	385,5

NA: menos activo que azitromicina; ND: No determinado

REIVINDICACIONES

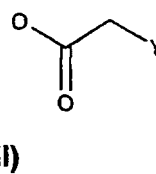
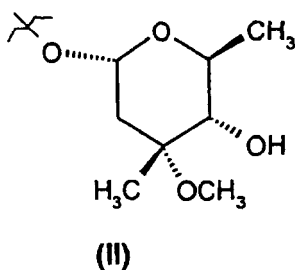
1. Uso de un compuesto de fórmula (I)



en la que:

R^1 es hidrógeno, o junto con R^2 es un doble enlace;

R^2 es un azúcar cladinosa de fórmula (II), hidrógeno, hidroxilo o grupo de fórmula (III) en la que Y es un anillo aromático monocíclico sin sustituir o sustituido con uno o más grupos que se seleccionan de halógeno, OH, OMe, NO_2 , y NH_2 ; o



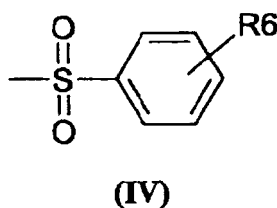
R^2 junto con R^3 es una cetona, o junto con R^1 es un doble enlace;

R^3 es hidrógeno o junto con R^2 es una cetona, o junto con R^4 es un éter;

R^4 es hidroxilo o OMe, o junto con R^3 es un éter;

R^5 es alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , $-(CH_2)_m-Ar$, en el que Ar es un anillo aromático monocíclico o bicíclico que tiene hasta 10 átomos de carbono, que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de N y O, sin sustituir o sustituido con uno o más de halógeno, haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , o alcoxi C_{1-6} , y m es 0-3; o

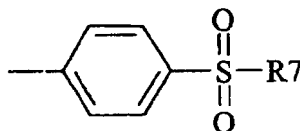
R^5 es un grupo arílico sustituido de fórmula (IV),



en la que

R⁶ es H, alquilo C1-4 o halógeno, o,

R⁶ es un grupo arílico sustituido de fórmula (V),



(V)

en la que

R⁷ es cloro, amino, fenilamino, 2-piridilamino, 3,4-dimetilisoxazolil-5-amino, o 5-metilisoxazolil-3-amino;

R⁸ es hidrógeno o grupo protector de hidroxilo; y

X es oxígeno o azufre;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico del paludismo.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha infectado con *Plasmodium falciparum*.

3. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha infectado con *P. vivax*.

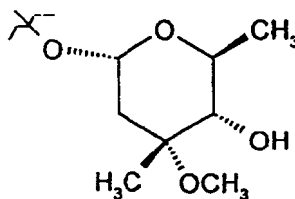
4. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha infectado con *P. ovale*.

5. El uso de la reivindicación 1, en el que el sujeto se ha infectado con *P. malariae*.

6. El uso de la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno;

R² es hidroxilo, o un azúcar cladinosa de fórmula (II);



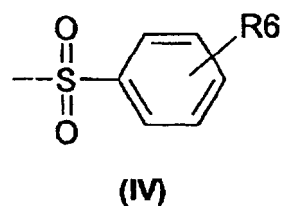
(II)

R³ es hidrógeno;

R⁴ es hidroxilo;

R⁵ es isopropilo, bencilo, 3-clorofenilo o 1-naftilo; o

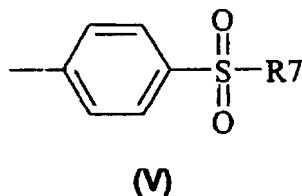
R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (IV),



en la que

R⁶ es 2-cloro, o,

R⁵ es un grupo arílico sustituido de fórmula (V),



en la que

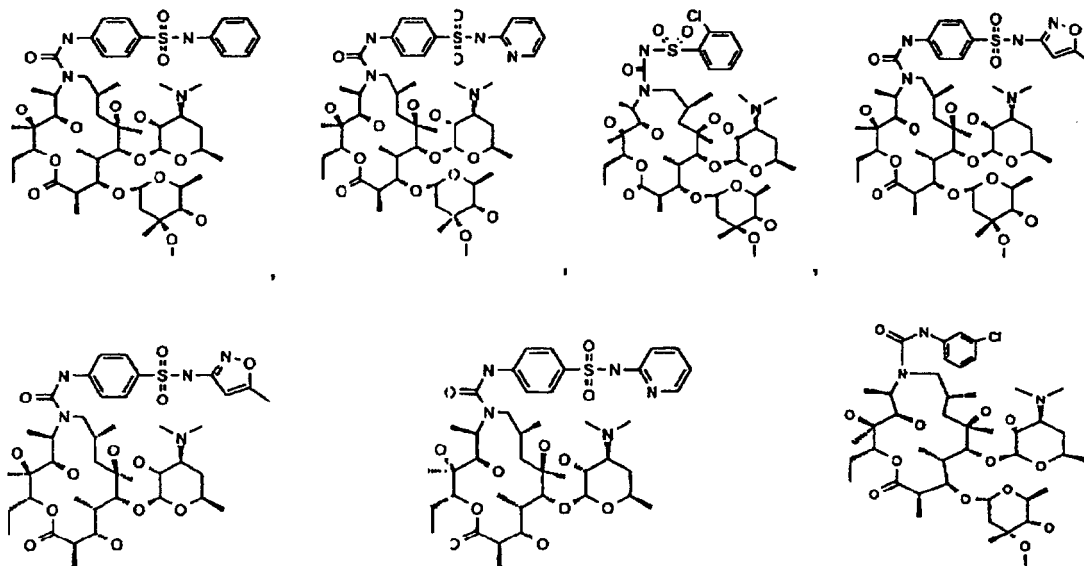
R⁷ es fenilamino, 2-piridilamino, o 5-metilisoxazolil-3-amino;

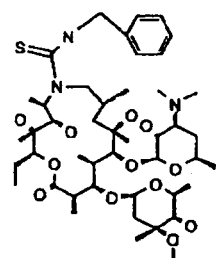
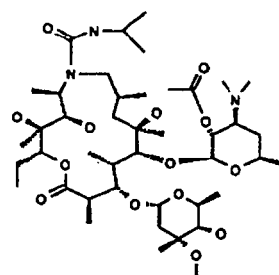
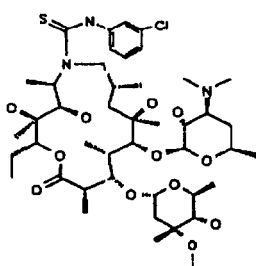
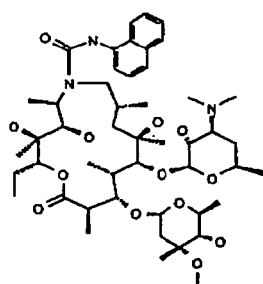
R⁸ es hidrógeno o acetilo; y

X es oxígeno o azufre;

o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

7. El uso de la reivindicación 1, en el que el 9a-carbamoil o tiocabamoil azárido se selecciona de





o una de sus sales, solvatos o ésteres farmacéuticamente aceptables.

8. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra después de que el sujeto se ha expuesto al parásito del paludismo.

9. El uso de la reivindicación 8, en el que el parásito del paludismo es una cepa palúdica resistente a fármacos.

10. El uso de la reivindicación 9, en el que la cepa palúdica resistente a fármacos es resistente a uno o más de cloroquina, mefloquina, halofantrina, artemisinina, atovaquona/proguanilo, doxiciclina o primaquina.

11. El uso de la reivindicación 1, en el que el medicamento se administra antes de que el sujeto viaje a un país en el que el paludismo es endémico.