

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional

WO 2016/085319 AI

(43) Fecha de publicación internacional

2 de junio de 2016 (02.06.2016)

W I P O | P C T

(51) Clasificación Internacional de Patentes:

C07F 9/09 (2006.01) A61K 31/66 (2006.01)

C07D 235/22 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/MX20 15/000 154

(22) Fecha de presentación internacional:

25 de noviembre de 2015 (25. 11.2015)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

MX/a/2014/014417

26 de noviembre de 2014 (26. 11.2014)

MX

(71) Solicitante: **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO** [MX/MX]; 9º Piso de la Torre de Rectoría, Ciudad universitaria S/N, Distrito Federal, 045 10 (MX).

(72) Inventores: **CASTILLO BOCANEGRA, Rafael**; Calle Etna No. 20, Colonia Alpes, Distrito Federal, 01010 (MX). **FLORES RAMOS, Miguel Angel**; Calle 5ta Cerrada de Guerrero No. 20, Colonia Santa Clara, Estado de México, 55540 (MX). **HERNANDEZ CAMPOS, Maria Alicia**; Calle Prolongación Corregidora No. 480 Casa 10, Colonia

Ampliación Miguel Hidalgo 2a. Sección, Distrito Federal, 14260 (MX). **IBARRA VELARDE, Osvaldo Froylan**; Calle Filosofía y Letras No. 85, Colonia Copilco-Universidad, Distrito Federal, 04360 (MX). **VERA MONTENEGRO, Remedios Yolanda**; Calle Filosofía y Letras No. 85, Colonia Copilco-Universidad, Distrito Federal, 04360 (MX).

(74) Mandatario: **FIGUEROA PEREZ, Martha**; Edificio B, 3er Piso de las Oficinas Administrativas Exteriores, Zona Cultural de Ciudad Universitaria, Distrito Federal, 045 10 (MX).

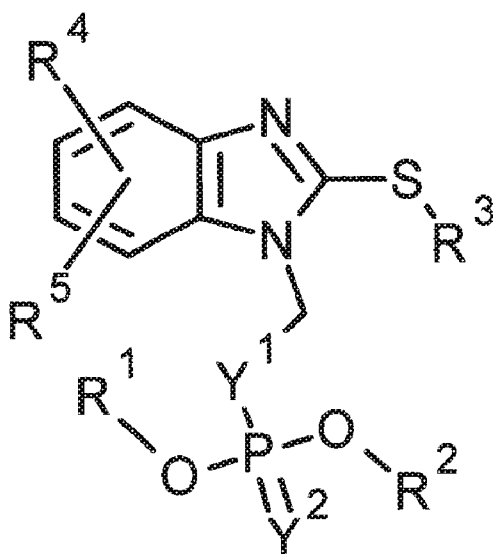
(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible):

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: NOVEL HYDROSOLUBLE COMPOUNDS DERIVED FROM BENZIMIDAZOLE USED IN TREATING FASCIOLOSIS

(54) Título : NUEVOS COMPUESTOS HIDROSOLUBLES DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL, UTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LA FASCIOLOSIS



Fórmula (!)

(57) Abstract: The invention relates to hydrosoluble compounds derived from benzimidazole and represented by the general formula (I), in which: Y¹ and Y² are independently O or S, and at least one of Y¹ and Y² is O; R¹ and R² are independently hydrogen or a cation, both are hydrogen or both are cations; R³ is an alkyl with between 1 and 4 carbon atoms; R⁴ and R⁵ are independently halogen or a -QR⁶ alkoxide; and R⁶ is an aryl having between 6 and 10 carbon atoms linked in position 5- or 6- of the benzimidazole nucleus.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol representados por la fórmula general (I) en donde: Y¹ e Y² son independientemente O o S, y por lo menos uno de Y¹ e Y² es O; R¹ y R² son independientemente hidrógeno o un catión, ambos son hidrógeno o ambos son cationes; R³ es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono; R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno o un alcóxido -QR⁶; R⁶ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono unidos en la posición 5- o 6- del núcleo de bencimidazol..



WO 2016/085319 AI

ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*
- *antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))*

NUEVOS COMPUESTOS HIDROSOLUBLES DERIVADOS DEL BENCIMIDAZOL, ÚTILES PARA EL TRATAMIENTO DE LA FASCIOSIS

5

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con los principios y técnicas utilizadas en la Industria Farmacéutica Veterinaria para el desarrollo de nuevas composiciones farmacéuticas para fabricar medicamentos que contribuyan a la salud animal, y más
10 específicamente, está relacionada con nuevos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol útiles en el tratamiento de la fasciolosis en animales domésticos y silvestres, así como también en humanos, y también está relacionada con una composición farmacéutica que incluye dichos nuevos compuestos hidrosolubles.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La fascioliasis o fasciolosis es una enfermedad parasitaria (helminthiasis) causada por dos especies de tremátodos digéneos *Fasciola hepática* y *Fasciola gigantica*, conocidas vulgarmente como **duelas del hígado**. Los adultos se localizan en la vesícula biliar o en los conductos biliares del hígado.

20

La fasciolosis ocasiona grandes pérdidas en la ganadería y en la economía de los países productores de animales domésticos y sus productos, como leche, carne, lana, cuero, etc. Asimismo, afecta principalmente al ganado bovino, ovino y caprino, pero puede presentarse en animales silvestres, y en ocasiones, en el ser humano; por lo
25 que la infección se considera como una zoonosis, la cual es un serio problema a nivel mundial.

La situación epidemiológica de la fasciolosis humana ha cambiado en los últimos años. Desde 1980 ha aumentado considerablemente el número de personas infectadas

2

por *Fasciola hepática*, y en varias zonas geográficas se han descrito verdaderas endemias humanas, con cifras de prevalencia e intensidad entre bajas y muy altas. Las zonas de prevalencia de fasciolosis en el ser humano no coinciden necesariamente con las zonas en donde la enfermedad constituye un problema veterinario de primera
5 magnitud.

La fasciolosis ya no puede considerarse simplemente como una enfermedad zoonótica secundaria, sino como una enfermedad parasitaria humana importante (Boletín de la organización mundial de la salud 1999, Mas-Coma). La fasciolosis es una
10 enfermedad global, y los casos humanos se han registrado en más de 75 países en todo el mundo. Zonas reconocidas de alta transmisión son las tierras altas de América del Sur, el valle del Nilo, la cuenca del mar Caspio que se extiende entre Europa y Asia, así como en Asia Oriental, el sudeste asiático, el Reino Unido y Australia. Ningún país puede considerarse libre del riesgo de la fasciolosis.

15

Se ha pronosticado que la incidencia de la fasciolosis seguirá aumentando en el futuro, continuando con la tendencia observada en los últimos años, esta tendencia se ha atribuido al cambio climático (Van Dijk et al, 2010.). En México se ha diagnosticado en 29 estados, en donde las prevalencias van desde el 2% hasta el 100%. Datos
20 obtenidos en México muestran que de 36 millones de bovinos, 18 millones están expuestos a la infección por *Fasciola hepática*, en virtud de que el ganado se encuentra localizado en zonas reconocidas como "fasciolosas" (Ibarra, 2000).

La relevancia de esta parasitosis radica en las grandes pérdidas económicas que
25 produce a la ganadería, debido al proceso inflamatorio, generalmente crónico del hígado y conductos biliares, así como también trastornos digestivos y de nutrición. Lo anterior se traduce en pérdidas directas debido a la muerte de animales jóvenes por infecciones

3

masivas de las formas juveniles de ***Fasciola hepática***, e indirectas por decomisos de hígados en el rastro, abortos, baja tasa de crecimiento y reproducción, así como baja producción de carne, leche, predisposición a otras enfermedades, y gastos por tratamiento.

5

Los principales compuestos utilizados para tratar la fasciolosis se presentan en la Tabla I, y su espectro de actividad contra tremátodos de diferentes edades se resumen en la Tabla II. (Fairweather y Boray 1999).

10

Tabla I. Tratamiento con fasciolicidas

15

GRUPO QUÍMICO	EJEMPLO
Fenoles halogenados	Bithionol (Bitin, Actamer), Hexaclorofeno (antes Bilevon, ahora obsoleto), Niclofolan (Bilevon), nitroxinil (Trodax)
Salicilanilidas	Brotianide (dirian), Closantel (Flukiver, Seponver, Supaverm, Cosicare), Oxiclozanida (Nilzan, Zaniil), Rafoxanida (Flukanide, Ranizole).
Bencimidazoles	Albendazol (Valbazen), Mebendazol (Telmin, Vermox, Supaverm), Triclabendazol (Fasinex), Luxabendazole (Fluxacur).
Sulfonamidas	Clorsulón (Curatrem, Ivomec F, Ivomec Plus).

20

25

Tabla II. Espectro de eficacia de los fármacos en las tasas de dosis recomendadas
contra *Fasciola hepática* en el ganado ovino.

FÁRMACO	EDAD DE FASCIOLAS EN SEMANAS													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Bitionol, Hexaclorofeno, Oxiclozanida, Niclofolan, Albendazol, Closulon+ Ivermectina (inyección) Closuron (oral)										50- 70%		80-99%		
											90-99%			
Nitroxinil, Closantel								50-90%				91-99%		
Rafoxanida				50-90%								91-99%		
Triclabendazol		90- 99%										91-99%		
Diamfenetida			91-100%								50-80%			

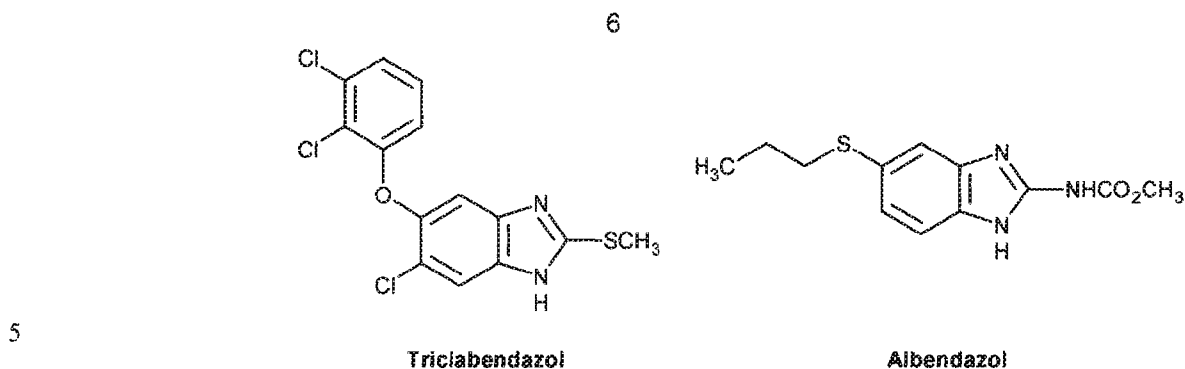
Como puede apresarse en la tabla II anterior, el albendazol, que fue lanzado al mercado en el año de 1975, ha sido uno de los derivados bencimidazólicos más exitosos en virtud de tener amplio espectro y alta eficacia contra nematodos gastrointestinales. Sin embargo, sobre *Fasciola hepática* sólo actúa en las semanas 10-11, teniendo una eficacia del 50-70%; mientras que en las semanas 12-14 tiene una eficacia del 80-90%. Asimismo, la diamfenetida tiene una eficacia de 91 a 100% en las fasciolas juveniles de 2-6 semanas, pero no es efectiva en fasciolas adultas de 7-14 semanas de edad. El único fasciolicida que actúa en las etapas juveniles y adultas es el triclabendazol.

Estudios recientes demuestran que, a pesar de las buenas características de actividad fasciolicida del triclabendazol administrado por vía oral, tiene el gran inconveniente de ser altamente polar y muy poco soluble en fluidos biológicos, ya que se biotransforma en el hígado para formar el sulfóxido, siendo éste un metabolito principal que posee la actividad fasciolicida, por lo que solamente se absorbe en un 5% de la dosis administrada. En este contexto, el triclabendazol se administra en una dosis de 12 mg/Kg de peso en bovinos, por lo que para un bovino de 450 Kg de peso se necesitan 5400 mg de triclabendazol. Ahora bien, si se tienen 100 cabezas de ganado que pesan en promedio 450 Kg, se necesitarían 540,000 mg (540 g) de triclabendazol, y si también se considera que sólo el 5% es absorbido, luego entonces, únicamente se absorberían 27 g del peso total administrado a las 100 cabezas de ganado, lo cual representa una gran pérdida en costo/beneficio.

En otros estudios se ha determinado que la concentración plasmática de triclabendazol como sulfóxido es únicamente del 5%, tal como se mencionó anteriormente; mientras que el restante se elimina en heces (92%), en orina (2%) y en leche (1%), los cuales contaminan el medio ambiente.

No obstante lo anterior, el triclabendazol sigue siendo el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones de tremátodos hepáticos en ganado desde hace casi 30 años, siendo éste administrado únicamente por vía oral.

El triclabendazol se ha utilizado recientemente con éxito para el tratamiento de fasciolosis en humanos, mostrando alta eficacia contra tremátodos adultos y juveniles ubicados en los conductos biliares y en el parénquima hepático, respectivamente (Boray et al, 1983;(Smeal & Hall, 1983; Turner et al, 1984).



Compuestos bencimidazólicos utilizados para el tratamiento de la fasciolosis.

10 Estructuralmente, el triclabendazol difiere del albendazol y otros bencimidazoi 2-carbamatos de metilo, ya que tiene un grupo metiltio en la posición 2 del núcleo del bencimidazoi, que aunado a cloro en 6 y diclorofenoxi en 5, le confieren mayor liposolubilidad mejorando sus propiedades biofarmacéuticas, siendo muy específico para *Fasciola hepática*, *Fasciola gigantea* (Hyman et al., 1984) y *Fascioloides*
15 *magna* (Foreyt, 1989) , aunque carece de actividad contra los nematodos y cestodos, (Wolff et al, 1983;. Güralp y Tinar, 1984; Coles, 1986).

Se sabe que el triclabendazol interfiere en la inhibición de la polimerización de la tubulina para formar los microtúbulos nucleares, además de una acción adicional
20 propuesta inhibiendo la síntesis de proteínas, ocasionando la muerte del parásito, por la desorganización de la estructura de soporte y de la formación de diferentes organelos ej. el complejo de Golgi.

Uno de los mayores problemas de los bencimidazoles antihelmínticos en general,
25 es la baja solubilidad acuosa, lo que provoca la pobre absorción gastrointestinal. Esto ha [lavado a que los medicamentos se suministren en formulaciones de suspensiones, polvos, pour-on e inyección intrarumial, mismas que se utilizan actualmente.

7

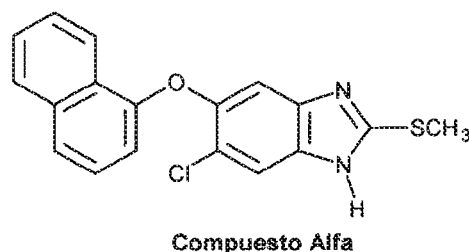
El sobreuso del triclabendazol como fasciolicida ha generado problemas de resistencia, la cual apareció por primera vez en animales de granja en Australia a mediados de los 90's (Overend y Bowen, 1995) y desde entonces se ha encontrado en varios países europeos tales como Irlanda, Reino Unido, Países Bajos y España
5 (Fairweather, 2005).

Actualmente, se ha confirmado un caso de resistencia al triclabendazol en un ser humano de Holanda (Winkelhagen 2012).

10 Por otro lado, la gran dependencia que se tiene sobre el triclabendazol para mantener la productividad y la salud de los animales, pone en riesgo las estrategias futuras del tratamiento.

Por lo anteriormente discutido, se puede ver con claridad la urgente necesidad
15 de contar con fármacos alternativos, de igual o mayor eficacia, que la del triclabendazol para el control de esta parasitosis. Recientemente se sintetizó un compuesto denominado "compuesto alfa" (5-Cloro-2-(metiltio)-6-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol), el cual mostró actividad fasciolicida equiparable a la del triclabendazol (Hernández-Campos 2008).

20



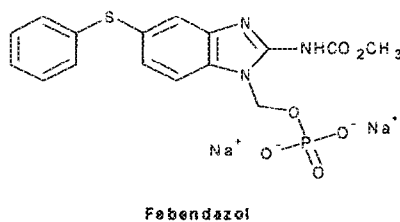
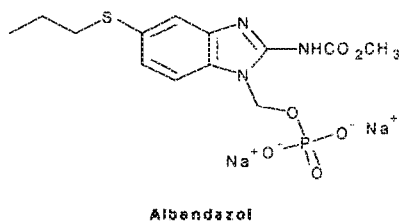
25

Compuesto alfa (5-Cloro-2-(metiltio)-6-(1-naftiloxi)-1H-benzimidazol).

El "compuesto alfa" es un bioisómero del triclabendazol, con actividad fasciolicida *in-vitro* e *in-vivo*, comparable a la del triclabendazol, siendo útil en el tratamiento de la fasciolosis. Sin embargo, al igual que el triclabendazol, presenta el gran inconveniente de ser escasamente soluble en agua, por lo que su administración en los animales se circunscribe a la vía oral.

Por otro lado, la sustitución del hidrógeno de la posición 1 del bencimidazol por un grupo fosfonooximetilo para mejorar la solubilidad acuosa de los bencimidazol 2-carbamatos de metilo, ya ha sido reportada para el fenbendazol y albendazol, entre otros; tal como se describe en la Patente Norteamericana Serie No. 7,893,271. Cabe señalar que dichos compuestos no son fasciolicidas.

15



Ejemplos de compuestos protegidos en la Patente Norteamericana Serie No. 7,893,271

Sin embargo, a la fecha no existe reporte alguno que describa al "compuesto alfa" o al triclabendazol con un grupo fosfonooximetilo en la posición 1.

En términos generales, tal como se ha mencionado reiteradamente en este apartado, de antecedentes de la invención, los bencimidazoles son escasamente solubles en agua, por esta razón se administran por vía oral en forma de suspensión, pasta o polvo, o bien, a través de inyección intraruminal, limitando de manera significativa sus aplicaciones.

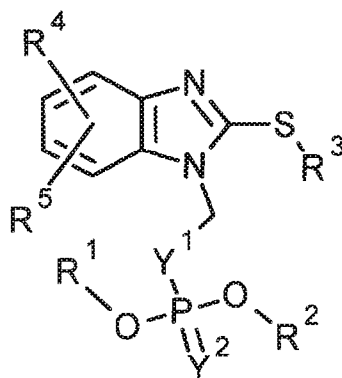
En razón de lo todo lo anteriormente discutido, en el estado de la técnica no existe ningún compuesto fasciolicida derivado del bencimidazol que sea de amplio espectro, además de ser efectivo en las etapas juveniles y adultas, pero sobre todo, que adicionalmente sea altamente hidrosoluble.

5

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención está relacionada con novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol que son altamente eficaces en el tratamiento de la fasciolosis, pudiéndose administrar de manera preferente por vía intramuscular
10 (solución inyectable) debido a su alta solubilidad. Dichos compuestos están representados por la fórmula general I:

15



Fórmula (I)

20 en donde:

Y¹ e Y² son independientemente O o S, y por lo menos uno de Y¹ e Y² es O;

R¹ y R² son independientemente hidrógeno o un catión, ambos son hidrógeno o ambos son cationes;

R³ es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

25 R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno o un alcóxido -OR⁶;

R⁶ es arilo de 6 a 10 átomos de carbono unidos en la posición 5- o 6- del núcleo de bencimidazol.

Asimismo, la presente invención está relacionada con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula general 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

OBJETOS DE LA INVENCION

Teniendo en cuenta los defectos de la técnica anterior, es un objeto de la presente invención proveer novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol que son altamente eficaces en el tratamiento y profilaxis de la fasciolosis.

10

Es otro objeto más de la presente invención proveer novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol, los cuales son químicamente estables y adecuados para las mismas aplicaciones terapéuticas que los 2-(metiltio)-
15 bencimidazoles.

Un objeto adicional de la presente invención es proveer novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol que puedan ser administrados a los animales domésticos y silvestres, así como a los seres humanos, ya que pueden ser liberados por
20 hidrólisis biológica, siendo por lo tanto considerados como profármacos.

Es aún más otro objeto de la presente invención proveer novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol, los cuales, además de incrementar la solubilidad acuosa, proporcionan estabilidad a pH fisiológico y alta labilidad frente a las
25 fosfatasas alcalinas, tal que pueden ser administrados por diversas vías, como la oral, pudiéndose formular en forma de tabletas, cápsulas, cápsulas con capa entérica, bolo,

11

así como soluciones inyectables para administrarse por vía intramuscular, entre otras formas farmacéuticas.

Es todavía más otro objeto de la presente invención proveer una composición
5 farmacéutica que incluye a los novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol, la cual es útil para preparar un medicamento utilizado en medicina veterinaria y humana, a dosis más bajas que las composiciones farmacéuticas encontradas en el estado de la técnica, para el tratamiento de la fasciolosis.

10

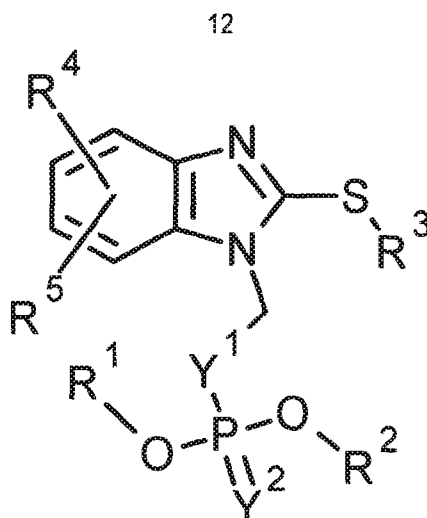
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Ante la imperiosa necesidad de contar con nuevos fasciolicidas que tengan mejores características de disolución, se han desarrollado novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol que tienen una eficaz actividad fasciolicida, además de ser altamente solubles en medio acuoso, los cuales se describen y reclaman
15 en la presente invención.

Los novedosos compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol se describen de conformidad con una modalidad particularmente preferida de la presente invención, y son sales de metales farmacéuticamente aceptables de
20 fosfonooximetilbencimidazoles que pueden liberar el principio activo conocido como "compuesto alfa" o al triclabendazol, mediante reacciones de hidrólisis biológicas de las esterasas alcalinas de los animales tratados, en donde dichos novedosos compuestos derivados de bencimidazol están representados por la siguiente fórmula general I:

25

5

*Fórmula I*

10 en donde:

Y^1 e Y^2 son independientemente O o S, preferiblemente al menos uno de los dos es O, y más preferiblemente ambos son O.

Los compuestos descritos en la modalidad particularmente preferida de la presente invención son 2-(metiltio)benzimidazoles *N*-fosfonooximetil sustituidos que están representados por la fórmula general I, es decir, son compuestos en los que Y^1 e Y^2 son O.

R^1 y R^2 son, independientemente el uno del otro, hidrógeno, un catión, ambos son hidrógenos o ambos son cationes. Preferiblemente al menos uno es catión, y más preferiblemente ambos son cationes. El catión se selecciona del grupo que comprende: sodio, magnesio, manganeso y amonio; seleccionándose preferiblemente al sodio como catión.

25 Los compuestos hidrosolubles descritos en la modalidad particularmente preferida de la presente invención incluyen sales, en las que por ejemplo R^1 es H y R^2 es H, R^1 es H y R^2 es sodio. También incluye sales en las que R^1 y R^2 son sodio. Además

13

incluye mezclas de ellos, como por ejemplo, sales mono- y di- sódicas, o bien, cationes farmacéuticamente aceptables.

R^3 es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, preferiblemente metilo.

5

R^4 y R^5 son independientemente halógeno o un alcóxido $-OR^6$, en donde R^6 es preferiblemente arilo, y más preferiblemente un grupo fenilo o naftilo, que pueden estar sustituidos o sin sustituir, siendo los compuestos preferibles ésteres naftílicos como (5- y 6-Cloro, 5- y 6-(naftalen-1-iloxi)-1-fosfonooximetil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol, o 10 mezclas de los mismos, y todavía más preferiblemente sales de los mismos (compuesto alfa *N*-fosfonooximetil sustituido) y ésteres fenílicos como (5- y 6-Cloro, 5- y 6-(2,3-diclorofenoxi)-1-fosfonooximetil-2-(metiltio)-1H-bencimidazol o mezclas de ellos, y prefiriéndose sobre todo sales de los mismos (triclabendazol *N*-fosfonooximetil sustituido).

15

R^4 o R^5 son preferiblemente Cl o alcóxidos $-OR^6$ en el que R^6 es arilo, y están unidos en la posición 5- o 6- del núcleo de bencimidazol. El término arilo de R^6 se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene de 6 a 10 átomos de carbono, como fenilo o naftilo, y puede estar sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes como 20 hidroxilo, halógeno, nitro, ciano, amino, alquilo, alcoxi, amino, siempre y cuando no afecte a la actividad antiparasitaria del compuesto.

En los compuestos descritos en la modalidad preferida de la presente invención

R^6 es un grupo fenilo, en donde dicho fenilo está sustituido con dos sustituyentes halo 25 en las posiciones 2,3- y el que contiene un grupo naftilo no está sustituido.

Los grupos alquilo de R^3 pueden ser lineales o ramificados, seleccionándose del grupo que comprende: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, terc-butilo, entre otros. Pudiendo estar sustituidos opcionalmente, por ejemplo, con un sustituyente halo. En los compuestos descritos en la modalidad preferida de la presente invención se
5 selecciona preferiblemente al metilo.

Algunos de los compuestos representados por la fórmula general I, de conformidad con la presente invención, pueden existir como una mezcla de regioisómeros. Por ejemplo, se puede sintetizar una mezcla de compuestos en la que R^4
10 está unido en la posición 5 del núcleo de bencimidazol originando un regioisómero, y otro en la posición 6 del núcleo de bencimidazol obteniendo otro de los regioisómeros, respectivamente. Además de los regioisómeros puros, por supuesto, tal mezcla que comprende diferentes regioisómeros forma parte de la presente invención.

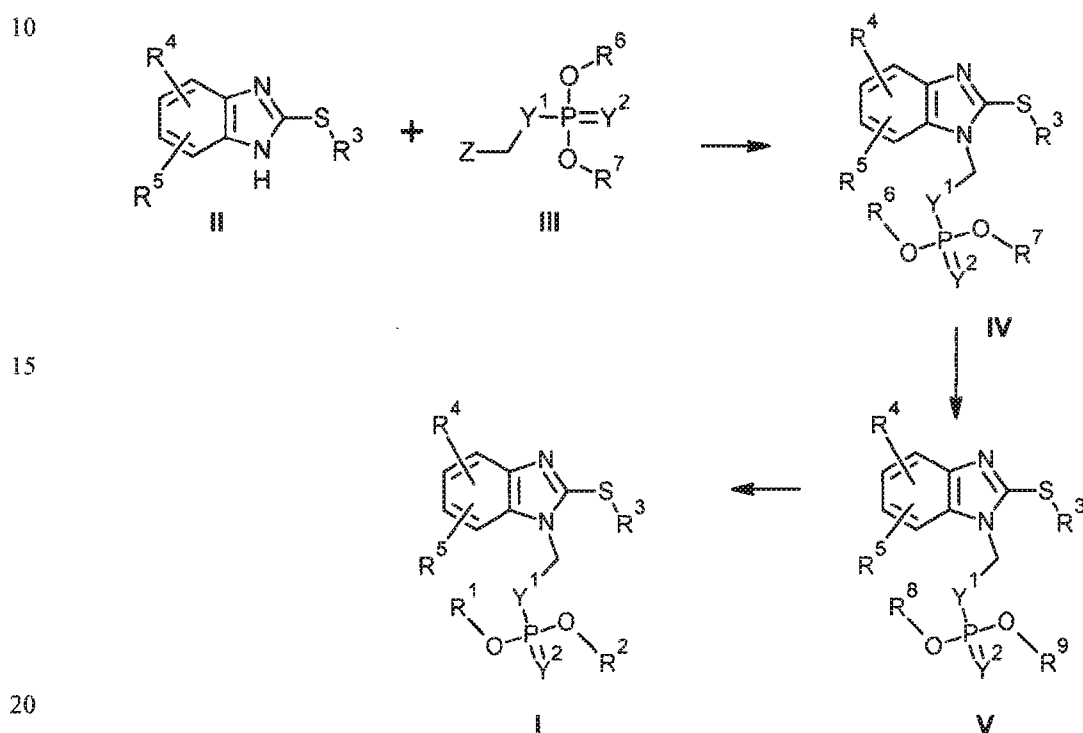
15 Los compuestos hidrosolubles que se describen y reclaman en la presente invención son altamente eficaces como fasciolicidas, y son especialmente adecuados para ser administrados preferiblemente por vía intramuscular (solución inyectable) debido a su alta solubilidad, aún cuando pueden ser administrados también por cualquier otra vía o ruta adecuada como lo es la oral, pudiéndose formular en forma de
20 tabletas, cápsulas, cápsulas con capa entérica, bolo.

Los compuestos hidrosolubles de la presente invención pueden ser utilizados solos como el único ingrediente activo en una composición farmacéutica, o bien, junto con otros agentes terapéuticos. La composición farmacéutica es preparada de acuerdo
25 con los procesos estándares utilizados en la medicina veterinaria o humana, en donde dicha composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de uno o más compuestos hidrosolubles de conformidad con la presente invención.

15

Adicionalmente, los compuestos hidrosolubles de la presente invención pueden contener cualesquier auxiliar farmacéuticamente aceptable, tal como un vehículo, un estabilizador u otros excipientes, y opcionalmente contiene otros agentes terapéuticos.

Los compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol que se describen en la presente invención pueden ser preparados por un proceso conocido de síntesis, el cual se describe en el Esquema 1 siguiente:

Esquema 1

El proceso de síntesis comprende las siguientes etapas.

(a) Hacer reaccionar una sal adecuada de un 2-(metiltio)bencimidazol
 25 funcionalizada, en donde dicha sal se selecciona del grupo que comprende sodio, magnesio, manganeso, amonio, o una sal farmacéuticamente aceptable, utilizándose preferiblemente al sodio como catión, con un diéster de ácido fosfórico (III) sustituido

con un grupo metileno que lleva un grupo saliente, Z como cloro, bromo, yodo, tosilato o mesilato para dar un compuesto de fórmula IV, en el que R⁶ y R⁷ son grupos protectores.

5 Los grupos protectores adecuados son conocidos entre los técnicos en la materia y pueden consistir, por ejemplo, en un alquilo como tere-butilo, fenilo o bencilo. Este tipo de fosfato (III) se puede preparar aplicando los procedimientos de la bibliografía (v.g., Tetrahedron Letters; 2002, 43, 3793 con una modificación). La formación de la sal alcalina de (metiltio) bencimidazol se puede conseguir por adición de una base que se
10 selecciona de entre hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidruro de sodio o hidruro de potasio, preferiblemente hidruro de sodio, al metiltiobencimidazol (II) a un intervalo de temperatura comprendido entre 0 y 30 °C, en un disolvente adecuado, preferiblemente un disolvente orgánico que se selecciona de entre *N,N*-dimetilformamida, *N,N*-dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, *N*-etilpirrolidina, tetrahidrofurano o dioxanos,
15 utilizándose preferiblemente *N,N*-dimetilformamida. La reacción de la sal así obtenida con el triéster de fosfato (III) puede llevarse a cabo a temperaturas comprendidas entre 0 y 80°C, preferiblemente entre 10 y 50°C. Dependiendo de la temperatura a la que se realiza la reacción, el tiempo de reacción puede variar entre 1 y 24 horas.

20 (b) Hidrolizar los productos intermedios (IV) para dar los compuestos V, en los que R⁸ y R⁹ son hidrógenos, por adición de un ácido que se selecciona de entre ácido acético, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, utilizándose preferiblemente ácido clorhídrico, opcionalmente en un disolvente orgánico que se selecciona de entre éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano o diclorometano, utilizándose preferiblemente
25 dioxano, a una temperatura comprendida entre 25 y 50 °C.

17

(c) Convertir los productos aislados (V) a sus sales correspondientes I, en las que al menos uno entre R^1 y R^2 son la sal de sodio, por adición de una base que se selecciona de entre alcóxido de sodio, hidróxido de sodio, alcóxido de potasio, hidróxido de potasio o amoníaco, preferiblemente hidróxido de sodio. La reacción se puede llevar a cabo en agua o en un disolvente orgánico que se selecciona de entre metanol, etanol, isopropanol, terc-butanol, o mezclas de los mismos, utilizándose preferiblemente metanol.

La presente invención será mejor entendida a partir de los siguientes ejemplos, los cuales se presentan únicamente con fines ilustrativos para permitir la comprensión cabal de las modalidades de la presente invención, sin que ello implique que no existen otras modalidades no ilustradas que puedan llevarse a la práctica con base en la descripción detallada arriba realizada.

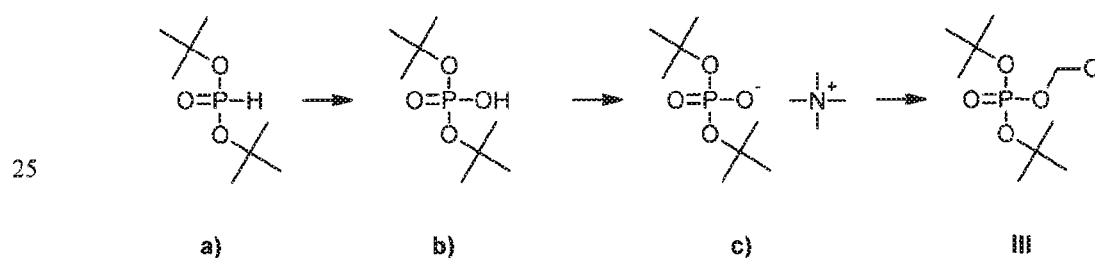
15 Ejemplo 1.- Síntesis del derivado hidrosoluble del "compuesto alfa"

Síntesis de 5-Cloro-6-(naftalen-1-iloxi)-1-fosfonooximetil-2-(metiltio)-1 H-benzimidazol y 6-Cloro-5-(naftalen-1-iloxi)-1-fosfonooximetil-2-(metiltio)-1 H-benzimidazol.

20 Paso A:

- Síntesis de Fosfato de di-terc-butilclorometilo III (Esquema 2)

Esquema 2



- *Síntesis de Fosfato monoácido de di-terc-butilo (b)*: Una mezcla de 0.78 ml (0.78 g, 4 mmol) de fosfonato de di-Terc-butilo (a), 0.2 g (2.4 mmol) de NaHCO_3 y 4 ml de agua desionizada se agitan a 0°C en un baño de hielo con sal, una vez alcanzada la temperatura se deja reaccionar por 20 minutos, posteriormente se dividen 0.44 g (2.8 mmol) de KMnO_4 en 3 partes iguales y se agregan cada 20 minutos a la reacción. Se forma un precipitado de color café ($\text{MnO}_2\downarrow$) y se deja en agitación a temperatura ambiente por una hora. La mezcla de reacción se filtra con succión y el residuo se lava con 4 ml de agua desionizada. El filtrado se decolora con 0.06 g de carbón activado durante 15 minutos a 60°C , luego se filtra al vacío sobre una cama de celita y se lava con 4 ml de agua desionizada. El filtrado translúcido se enfria en baño de hielo-agua, se agregan 0.78 ml (0.78 g, 4 mmol) de HCl concentrado y se agita en frío durante 10 minutos. El sólido blanco formado se separa por filtración con vacío, se lava con 4 ml de agua desionizada fría y se deja secar al aire. El producto crudo así obtenido se disuelve en cloroformo, se seca con Na_2SO_4 anhidro, se filtra y se concentra al vacío. Se obtienen 0.754 g (89%) de un sólido color blanco que corresponde al compuesto b. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz, δ ppm): 1.38 (s, 18H); RMN ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz, δ ppm): 29.67 (d, $J = 4.3$ Hz), 79.58 (d, $J = 6.9$ Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): -9.03 (s).

Síntesis de Fosfato de di-terc-butil tetrametilamonio (c): una suspensión de 0.75 g (3.57 mmol) de fosfato monoácido de di-terc-butilo (b) y 5 ml de acetona se agitan en un baño de hielo-agua-sal durante 20 minutos con agitación vigorosa. Se adicionan lentamente 0.97 ml (3.57 mmol) de hidróxido de tetrametilamonio (el hidróxido de tetrametilamonio se toma de una solución al 25% en agua), y se deja en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después se elimina el disolvente a presión reducida con lo que se forma un semi-sólido resinoso. Posteriormente, se agregan 10 ml de hexano, la mezcla se coloca en refrigeración durante 24 horas. Se obtienen 0.87 g (87%) de un sólido color blanco correspondiente al compuesto c. RMN ^1H ($\text{DMSO}-d_6$,

19

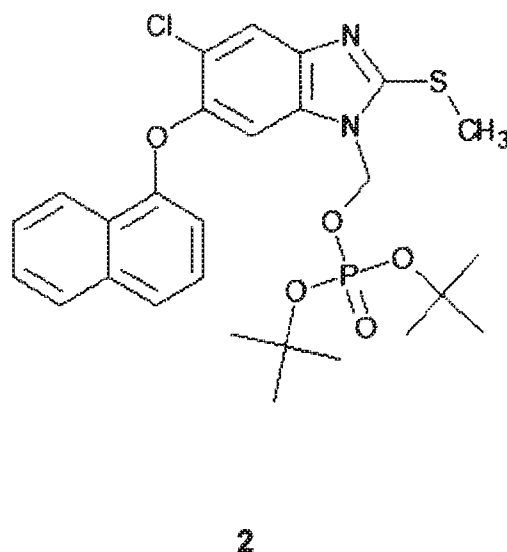
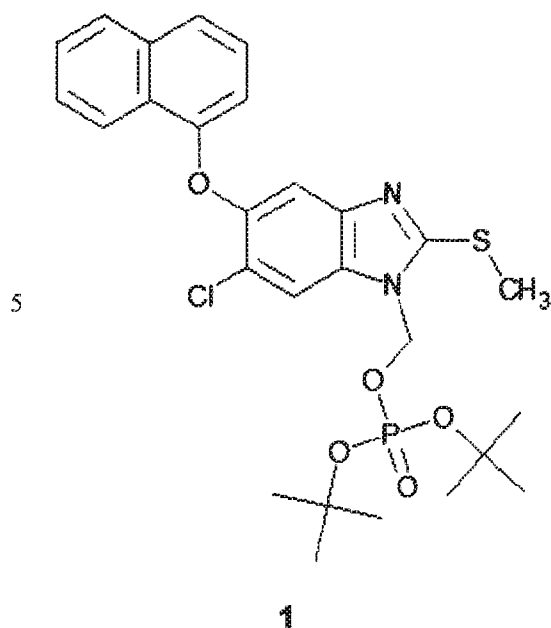
300 MHz, δ ppm): 1.25 (s, 18H), 3.14 (s, 12H); RMN ^{13}C (DMSO- d_5 , 75 MHz, δ ppm): 30.29 (d, $J=4.2$ Hz), 54.30 (t, $J=4.1$ Hz), 72.79 (d, $J=7.2$ Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): -7.79 (s).

5 - *Síntesis de Fosfato de di-terc-butilclorometilo (III)*: una suspensión de 0.87 g (3.08 mmol) de fosfato de di-terc-butil tetrametilamonio (b), 0.896 g (12.34 mmol) de NaHCO_3 en 26 ml de agua desionizada y 0.104 g (0.3 mmol) de TBAHS (sulfato monoácido de tetrabutilamonio), se agita en un baño de hielo-agua por 10 minutos. Se adicionan 16 ml de CH_2Cl_2 , y lentamente 0.38 ml (0.6 g, 3.69 mmol) de clorosulfato de
10 clorometilo en 10 ml de CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción se deja en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Se separan las fases, y la orgánica se lava con solución saturada de NaCl, con 5 ml de una solución al 2% de NaHCO_3 y con 5 ml de agua desionizada. Se seca con Na_2SO_4 anhidro y se concentra en el rota-evaporador a presión reducida. Se obtienen 0.71 g (89%) de un aceite de color amarillo pálido, que
15 corresponde al compuesto III. RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): 1.49 (d, 18H, $J=0.7$ Hz), 5.66 (d, 2H, $J=14.9$ Hz); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz, δ ppm): 29.83 (d, $J=4.3$ Hz), 73.3 (d, $J=7.0$ Hz), 84.2 (d, $J=7.9$ Hz); RMN ^{31}P (CDCl_3 , 300 MHz, δ ppm): -11.86 (s).

Paso B:

20 - *Síntesis de Fosfato de [6-cloro-2-metiltio-5-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol-1-íjmetil di-terc-butilo (compuesto 1) y Fosfato de [5-cloro-2-metiltio-6-(1-naftiloxi)-1H-bencimidazol-1-il]metil di-terc-butilo (compuesto 2)*.

20



10

Una mezcla de 2 g (5.868 mmol) del compuesto Alfa, 0.824 g (20.26 mmol) de NaH (suspensión al 60% en aceite mineral) y 20 mi de DMF se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente, posteriormente se agregan 1.972 g (7.628 mmol) de fosfato de di-terc-butilclorometilo en 5 mi del mismo disolvente, se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. El sólido sobrenadante que se forma se elimina por filtración al vacío, el residuo se lava con 5 mi de DMF y el filtrado se concentra a presión reducida hasta sequedad. El sólido resinoso que se obtiene se disuelve en una mezcla 50:50 de AcOEt-Éter de petróleo y la solución se pasa a través de una columna de 20 cm de alto por 1.5 de diámetro empacada con 10 g de gel de sílice y se lava con 100 mi de una mezcla 50:50 de AcOEt-Éter de petróleo, posteriormente con 100 mi de éter dietílico. Las fracciones reunidas se concentran a presión reducida en el rota-evaporador y la resina obtenida muestra dos manchas en igual proporción y algo de materia prima que no se consumió. El residuo se trata con una mezcla de Hexano-AcOEt (85:15), se agita en baño de hielo-agua y se separan 1.2 g (36.6%) de un sólido blanco con un punto de fusión 130 - 130.5°C, que corresponde al compuesto 2. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.25 (s, 18H), 2.79 (s, 3H), 5.88 (d, 2H, $J = 11$ Hz), 6.69 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 7.41 (t,

15

20

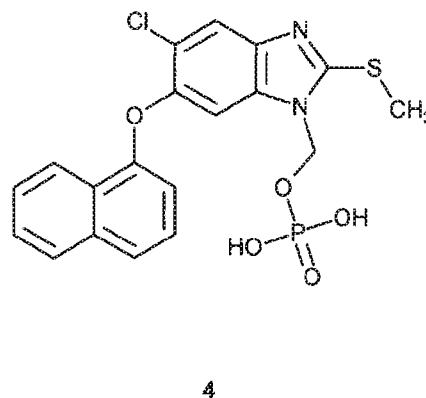
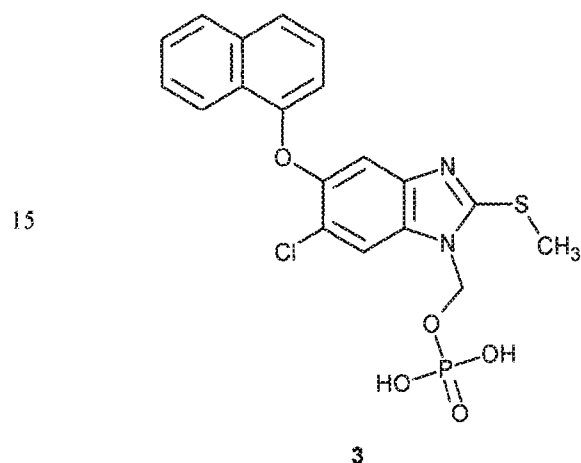
25

21

1H, J= 8.0 Hz); 7.50 (s, 1H); 7.61-7.67 (m, 2H), 7.71 (d, 1H, J=8.3 Hz), 7.93 (s, 1H), 8.00-8.05 (m, 1H), 8.28-8.31 (m, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 14.96, 29.63 (d, J=4.2 Hz), 68.85 (d, J= 5.8 Hz), 83.25 (d, J=7.3 Hz), 104.49, 110.47, 119.37, 120.62, 121.69, 123.17, 125.36, 126.34, 126.72, 127.39, 128.29, 134.96, 135.65, 140.74, 146.97, 153.60, 155.82; ³¹P RMN (122 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): -11.78; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para C₂₇H₃₃N₂O₅PSCI 563.1563 encontrado 563.1553.

Paso C:

- **Síntesis de Fosfato diácido de [6-cloro-2-(metiltio)-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-benzimidazol-1-il]metilo (compuesto 3) y Fosfato diácido de [5-cloro-2-(metiltio)-6-**



20

Una suspensión de 1.2 g (2.13 mmol) del compuesto 2, 3 ml de dioxano y 3 mL de una solución 4N de HCl en dioxano se agita vigorosamente durante 24 horas con atmósfera de nitrógeno. Se filtra el precipitado blanco y se lava con dioxano frío. El filtrado se concentra hasta la mitad de su volumen en el rotaevaporador. Se obtiene 0.86 g (90%) del ácido (compuesto 4) con un punto de fusión de 136-137°C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 2.77 (s, 3H); 5.84 (d, 2H, J= 9.3 Hz), 6.60 (d, 1H, J=7.6 Hz), 7.38 (t, 1H, J= 8.0 Hz), 7.61-7.67 (m, 4H), 7.89 (s, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H), 8.32-8.35 (m,

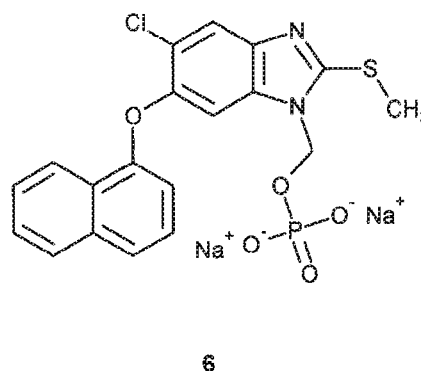
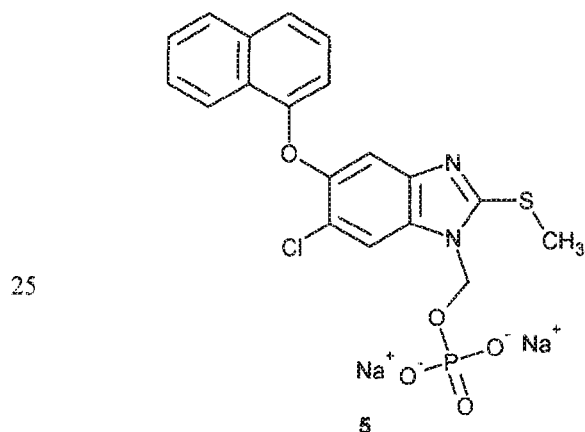
22

1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 15.02, 68.46 (d, $J=3.3$ Hz), 105.50, 109.46, 119.07, 121.10, 121.74, 122.73, 125.08, 126.45, 126.64, 127.38, 128.23, 134.87, 135.56, 140.39, 146.45, 153.91, 155.98; ^{31}P RMN (122 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): -2.75; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCIP}$ 451.0284 encontrado
 5 451.0269.

Las aguas de lavado de Hexano-AcOEt, conteniendo el otro regioisómero (compuesto 1), se concentran a sequedad y se someten a hidrólisis ácida como se describe anteriormente. Se obtienen 0.8 g de un sólido blanco, que corresponde al compuesto 3. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 2.74 (s, 3H), 5.91 (d, 2H, $J=9.3$
 10 Hz), 6.64 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 7.38 (t, 1H, $J=8.0$ Hz), 7.41 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 8.23-8.26 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 14.86, 68.38 (d, $J=5.8$ Hz), 110.15, 111.25, 112.34, 120.19, 121.83, 122.69, 125.27, 126.47, 127.37, 126.63, 128.28, 133.69, 134.94, 142.92, 147.10, 153.81, 156.10; ^{31}P RMN (122 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): -2.62; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para
 15 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCIP}$ 451.0284 encontrado 451.0269.

Paso D:

- Síntesis de Fosfato disódico de [6-cloro-2-(metiltio)-5-(naftalen-1-iloxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 5), y Fosfato disódico de [6-cloro-2-(metiltio)-
 20 5-(naftalen-1-iloxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 6):



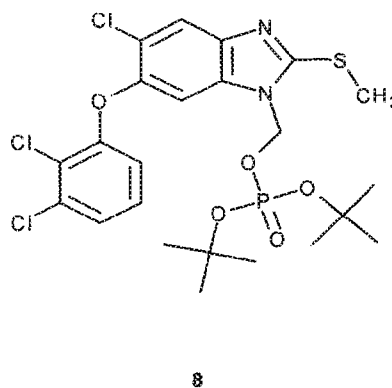
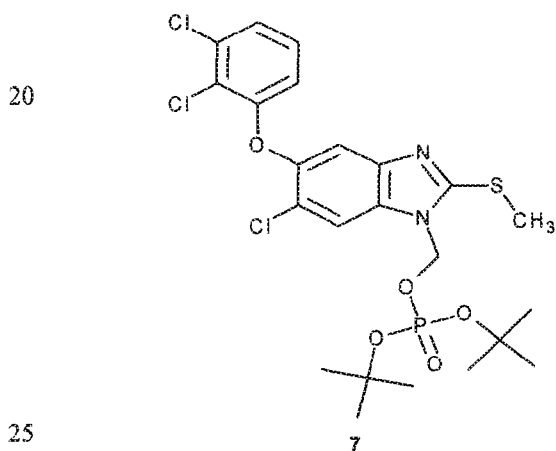
23

Una suspensión de 0.5 g (1.11 mmol) de la mezcla (compuestos 3 y 4) y 5 ml de MeOH se agitan durante 10 minutos, se agrega gota a gota una solución 0.1N de MeONa/MeOH con agitación vigorosa hasta alcanzar un pH 11. La solución se concentra a sequedad a presión reducida. Se obtiene 0.5 g (90%) de la mezcla de isómeros (compuestos 5 y 6). RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ ppm): 2.57 (s, 3H), 5.55 (d, 2H, $J=4.4$ Hz), 6.75 (d, 1H, $J=7.7$ Hz); 7.38 (t, 1H, $J=8.9$ Hz); 7.36 (s, 1H), 7.49-7.58 (m, 3H), 7.68 (d, 1H, $J=8.3$ Hz), 7.68 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O , δ ppm): 14.96, 29.63 (d, $J=4.2$ Hz), 68.85 (d, $J=5.8$ Hz), 83.25 (d, $J=7.3$ Hz), 104.49, 110.47, 119.37, 120.62, 121.69, 123.17, 125.36, 126.34, 126.72, 127.39, 128.29, 134.96, 135.65, 140.74, 146.97, 153.60, 155.82; ^{31}P RMN (122 MHz, D_2O , δ ppm): -1.55; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{Na}_3\text{SCIP}$ 516.9743 encontrado 516.9767.

Ejemplo 2.- Síntesis del compuesto hidrosoluble del triclabendazol

Paso B:

- 15 - Síntesis de Fosfato de [6-cloro-2-metiltio-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il] metil di-terc-butílo (compuesto 7) y Fosfato de [6-cloro-2-metiltio-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il] metil di-terc-butílo (compuesto 8):



24

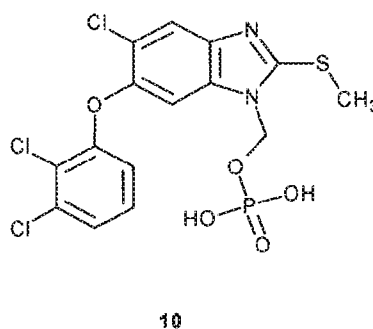
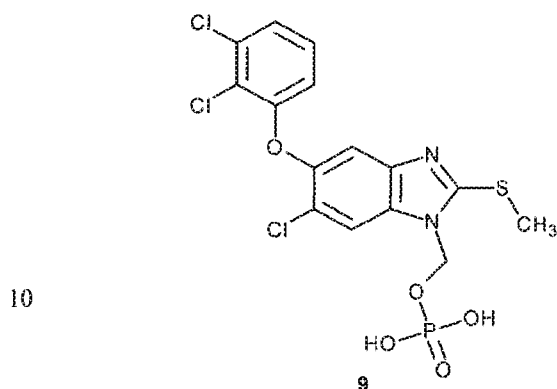
Una mezcla de 2 g (5.56 mmol) de trícilabendazol, 0.79 g (19.46 mmol) de NaH (suspensión al 60% en aceite mineral) y 20 ml de DMF se agitan durante 1 hora a temperatura ambiente; posteriormente se agregan 1.868 g (7.228 mmol) de fosfato de di-*tert*-butilclorometilo en 5 ml del mismo disolvente y se agita durante 24 horas. La resina que se obtiene se disuelve en una mezcla 50:50 de AcOEt-Éter de petróleo y la solución se pasa a través de una columna de 20 cm de alto por 1.5 de diámetro empacada con 10 g de gel de sílice y se lava con 100 ml de una mezcla 50:50 de AcOEt-Éter de petróleo y luego con 100 ml de éter dietílico.

Las fracciones reunidas se concentran a presión reducida en el rota-evaporador, la resina obtenida muestra dos manchas en igual proporción y algo de materia prima que no se consumió. La resina obtenida se trata con una mezcla de Hexano-AcOEt (85:15), se agita en baño de hielo-agua y precipita un sólido blanco, que se separa por filtración con succión. Este producto resulta ser por ccf una mezcla de regioisómeros punto de fusión de 164 - 165°C. RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 1.30 (s, 18H), 1.36 (s, 18H), 2.77 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 5.91 (d, 2H, $J=1$ Hz), 5.98 (d, 2H, $J=11$ Hz), 6.66 (dd, 1H, $J=8.4, 1.4$ Hz), 6.73 (dd, 1H, $J=8.3, 1.4$ Hz), 7.27- 7.35 (m, 2H); 7.40-7.45 (m, 2H); 7.40 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.90 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 14.86, 14.94, 29.69 (t, $J=4.2$ Hz), 68.85 (t, $J=5.8$ Hz), 83.25 (t, $J=7.3$ Hz), 104.33, 104.33, 119.79, 120.20, 125.25, 129.19, 133.45, 133.47, 134.02, 135.60, 141.08, 142.85, 145.94, 146.10, 154.71, 154.94, 156.21, 156.52; ^{31}P RMN (122 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): -11.46, -11.69; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5\text{PSCl}_3$ 581.0600 encontrado 581.0587

Paso C:

- **Síntesis de Fosfato diácido de [6-cloro-2-(metiltio)-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 9) y Fosfato diácido de [6-cloro-2-(metilUo)-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 10):**

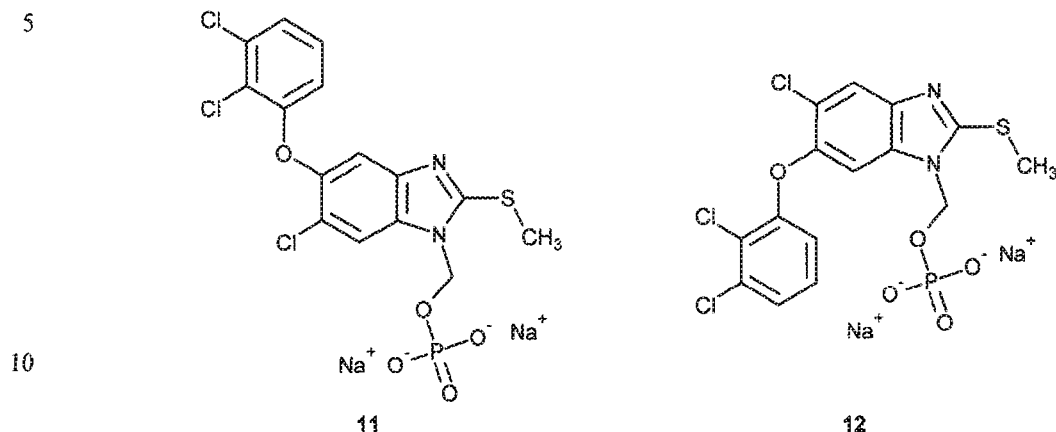
5



Una suspensión de 1.2 g (2.13 mmol) de los compuestos 7 y 8, 3 ml de dioxano y 3 ml de una solución 4N de HCl en dioxano se agita vigorosamente durante 30 minutos, el precipitado blanco que se forma se separa por filtración con vacío y el residuo se lava con dioxano frío. El filtrado se concentra a la mitad de volumen y genera un sólido blanco, el cual se separa por filtración y se lava con dioxano. Se obtiene 0.86 g (90%) del ácido (compuesto 10) con un punto de fusión de 200 - 201 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 2.73 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 5.83 (d, 2H, J= 9.5 Hz), 5.88 (d, 2H, J= 9.5 Hz), 6.63-6.67 (m, 2H), 6.24-6.29 (m, 2H) 7.37-7.40 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.89(s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 14.87, 14.91, 68.39 (t, J= 3.2 Hz), 105.20, 111.28, 112.45, 115.34, 115.67, 119.36, 119.84, 120.35, 124.82, 124.94, 124.99, 129.21, 129.24, 133.35, 133.40, 134.09, 135.70, 141.31, 142.86, 145.37, 146.01, 154.99, 156.28, 156.42; ³¹P RMN (122 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): -2.57, -2.64; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para C₁₅H₁₃N₂O₅SCIP₃ 468.9348 encontrado 468.9348.

Paso D:

- **Síntesis de Fosfato disódico de [6-cloro-2-(metiltio)-5'(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 11) y Fosfato disódico de [6-cloro-2-(metiltio)-5-(2,3-diclorofenoxi)-1H-bencimidazol-1-il]metilo (compuesto 12):**



Una suspensión de 0.5 g (1.11 mmol) de los compuestos 9 y 10, y 5 mL de MeOH se agitan durante 10 minutos, posteriormente se agrega, gota a gota, una solución 0.1N de MeONa/MeOH bajo agitación vigorosa hasta alcanzar un pH de 11. La solución se concentra a presión reducida y se obtienen 0.5 g (90%) de los compuestos **11** y **12**. RMN ^1H (300 MHz, D_2O , δ ppm): 2.61 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 5.57 (d, 2H, $J=9.5$ Hz), 5.66 (d, 2H, $J=9.5$ Hz), 5.60 (d, 1H, $J=9.5, 1.2$ Hz), 5.67 (d, 1H, $J=9.3$ Hz), 7.06 (td, 2H); 7.38 (dd, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.78 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, D_2O , δ ppm): 14.87, 14.91, 68.39 (t, $J=3.2$ Hz), 105.20, 111.28, 112.45, 115.34, 115.67, 119.36, 119.84, 120.35, 124.82, 124.94, 124.99, 129.21, 129.24, 133.35, 133.40, 134.09, 135.70, 141.31, 142.86, 145.37, 146.01, 154.99, 156.28, 156.42; ^{31}P RMN (122 MHz, D_2O , δ ppm): -2.57, -2.64; (EMAR-ES+) HRMS-ES+ Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_5\text{SCIP}_3$ 468.9348 encontrado 468.9348.

20

25 **Estudios de solubilidad acuosa:**

La solubilidad del "compuesto alfa" (4) y del derivado hidrosoluble (7) se determinó por triplicado e individualmente por la metodología reportada por Yalkowski.

27

La muestra se preparó por la adición en exceso del compuesto a probar (**4** = 10 mg; **7** = 167 mg) en una solución acuosa a pH 7 (10 mL) contenida en un tubo con tapa. La muestra se agitó a temperatura ambiente por 48 horas hasta llegar al equilibrio entre las dos fases. Posteriormente, el tubo se centrifugó a 4500 rpm por 5 minutos a temperatura ambiente. La solución del compuesto **4** se separó del sólido y su concentración se determinó en un espectrofotómetro a 305 nm. Mientras que la solución clara del compuesto **7** se separó del residuo sólido, y 1 mL diluido en agua a 100 mL. Posteriormente, su concentración se determinó en el espectrofotómetro a 350 nm. La concentración correspondiente a la solubilidad se determinó usando una curva de calibración en el rango de 0.2- 1.2 Mg/mL, obteniéndose los siguientes resultados:

Tabla 1. Solubilidad acuosa y estabilidad química del profármaco 7

Compuesto	Solubilidad acuosa	
	(mg/mL) ^a	Solubilidad acuosa (h) ^b
	pH 7	pH 7
7	13.0	>26
Compuesto alfa	2.6 X10 ⁻⁴	>26
TCBZ ^c	2.0 X10 ⁻⁴	>24

^aDeterminado a 25 °C,

^b >95% by UV-HPLC determinado a temperatura ambiente,

^c solubilidad del TCBZ reportado en la literatura.

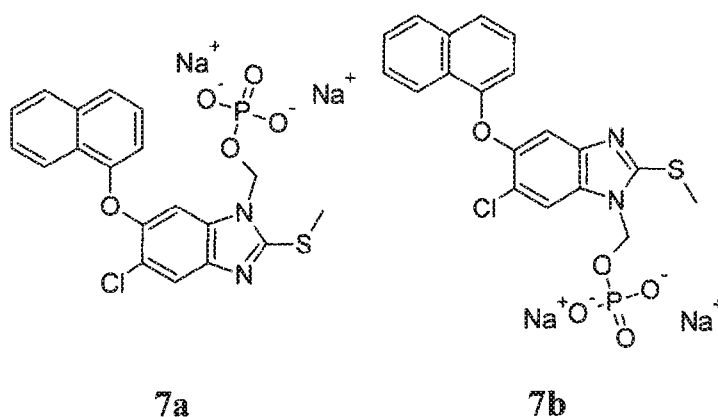
La solubilidad acuosa del "compuesto alfa" (**4**), determinado como 2.6 X10⁻⁴ mg/mL, se incrementó sustancialmente por el compuesto o profármaco **7** con la introducción del grupo fosfonooximetilo, este último con una solubilidad de 13 mg/mL a pH 7 (Tabla 1), demostrando un incremento de 50,000 veces la solubilidad acuosa con respecto a su compuesto precursor **4**. Este resultado es consistente con reportes

previos que el diseño de profármacos, tales como 7, es exitoso en el incremento de la solubilidad acuosa en fármacos no polares.

Estudios de estabilidad:

Una solución del compuesto 4, TCBZ y compuesto 7, se prepararon a una concentración de 1 mg/mL. En el caso de los compuestos 4 y TCBZ la suspensión se filtró a través de un filtro WHATMAN 25 mm GD/X CA los filtrados, así como la solución del compuesto 7, se diluyeron con 5 mL de agua. Las soluciones se guardaron a temperatura ambiente (25°C) por 26 horas (24 hora para el TCBZ), posteriormente las muestras se diluyeron 5 mL en 10 mL de agua y analizadas por UV-HPLC. La estabilidad de los compuestos 4, TCBZ y 7 se determinaron por comparación de las áreas de las señales correspondientes a los compuestos al tiempo cero (t₀) y después de 24 hora de incubación. El tiempo de retención para el compuesto o profármaco 7 es de 1.5 minutos, mientras que el tiempo de retención del "compuesto alfa" es de 3 minutos.

En la formulación de un profármaco, el compuesto también debe demostrar estabilidad química adecuada, especialmente en formas de dosificación parenterales. El compuesto 7 mostró estabilidad deseada (> 95% después de 26 horas) a pH neutro, lo que es ideal para la formulación de un punto de vista fisiológico.



Estudios in vivo:

La evaluación se llevó a cabo en 24 ovinos criollos, de sexo indistinto, entre 10 y 12 meses de edad, libres de infección por *F. hepática*, los animales se infectaron de manera experimental por vía oral con 200 metacercarias del parásito por borrego.

5 Dichas metacercarias fueron obtenidas de caracoles *Lymnaea humilis* infectados en el laboratorio con miracidios de origen bovino. El compuesto o profármaco 7 (7a y 7b) se administró en una dosis única por diversas vías de administración 12 mg/Kg/vía oral, 4 mg/Kg/vía intramuscular y 4 mg/Kg/vía subcutánea. De todos los ovinos se tomaron muestras de heces durante los días 0, 95 y 105 post-tratamiento, con la finalidad de

10 diagnosticar positivo a huevos de *F. hepática* utilizando la técnica de sedimentación. A los 15 días post-tratamiento, todos los ovinos se sacrificaron con la finalidad de extraer su hígado para coleccionar y contar el número de vermes presentes, determinando el porcentaje de reducción de tremátodos en los grupos tratados en relación con el número de parásitos presentes en el grupo testigo. La eficacia se determina acorde a la

15 siguiente fórmula.

$$\% \text{ Eficacia} = \frac{\text{Promedio de huevos o fasciolas en el grupo control} - \text{Promedio de huevos o fasciolas en el grupo tratado}}{\text{Promedio de huevos o fasciolas en el grupo control}} \times 100$$

El compuesto 7 se evaluó en vivo contra *F. hepática*, observado reducción de

20 fasciolas en las tres vías de administración. Los resultados obtenidos muestran una efectividad de 83.3%, 87.8% y 61.4 por vía oral, intramuscular y subcutánea, respectivamente, utilizando diferentes concentraciones (ver Tabla 2). En estudios anteriores se determinó la actividad fasciolicida del compuesto alfa, obteniéndose que a una dosis de 15 mg/Kg se obtuvo una efectividad del 86.9% contra fasciolas madura y

25 juveniles. Con lo anterior se observa que la eficacia fasciolicida del compuesto o

profármaco 7 administrado por vía intramuscular aumentó en comparación al "compuesto alfa".

5 **Tabla 2: Eficacia del compuesto 7 medida como porcentaje de reducción de vermes y de huevos de *F. hepática* en ovinos infectados en forma experimental**

Grupo y ruta de administración (n=6)	Dosis (mg/Kg/)	Promedio $\pm$ DS		Eficacia (%)	
		Reducción de huevos	Reducción de Fasciolas	Reducción de huevos	Reducción de fasciola
1 (oral)	12	3.6 $\pm$ 1.5	12.3 $\pm$ 2.3	95.1	83.3
2 (intramuscular)	4	35.7 $\pm$ 5.6	9.0 $\pm$ 1.2	44.9	87.8
3 (subcutánea)	4	23.0 $\pm$ 4.3	28.5 $\pm$ 3.4	65.8	61.4
4 (grupo control)	Sin tratamiento	76.3 $\pm$ 8.9	74.0 $\pm$ 9.2	0	0

Evaluación in-vitro de la eficacia fasciolicida del "compuesto Alfa":

Para evaluar el efecto anti-fasciola de los compuestos 5 y 6 como mezcla de regioisómeros, se utilizaron fasciolas desenquistadas artificialmente (aproximadamente seis horas después del desenquistamiento), de acuerdo a lo descrito por Ibarra y Jenkins, (1984). En breve las fasciolas recién desenquistadas se suspenden en 90 ml de medio de cultivo Roswell Park Memorial Institute (RPMI)-1640® más 90 ml de suero bovino y 1.5 ml de antibiótico (Penicilina y Streptomycin) a una densidad de 100 individuos/ml.

Preparación del compuesto.- Se utilizaron 5 mg del compuesto experimental colocados en una botella universal (capacidad de 30 ml), a los que se les añadió 0.1 ml de metanol para disolver el compuesto. A partir de ahí se realizan las diluciones necesarias con agua destilada para preparar concentraciones de 50 y 10 mg/l.

Evaluación *in-vitro*.- Se utilizan cajas de cultivo de 24 pozos marca NUNC® y en cada pozo se depositan 1.6 ml de medio de cultivo (RPMI/suero bovino), 0.2 ml de la concentración de compuesto a probar y 0.2 ml de RPMI conteniendo 10 fasciolas por pozo. Por cada placa se utilizan pozos testigo conteniendo fasciolas sin compuesto, además de que se incluye un grupo testigo con un fármaco de referencia (Triclabendazol-Fasinex®-Novartis). Cada concentración se realiza por triplicado. Cada prueba permanece en incubación a 37°C durante 4 días bajo una atmósfera de CO₂ al 5%.

Interpretación de la prueba.- Las fasciolas bajo estudio se examinan a las 24, 48 y 72 horas post-exposición al compuesto mediante un microscopio invertido a 40 x. La actividad de los extractos se mide comparando la sobrevivencia de las fasciolas tratadas con relación a las fasciolas del grupo testigo. Todos los procedimientos se llevan a cabo bajo condiciones asépticas en una campana de flujo laminar.

Medición de la eficacia.- La eficacia se mide utilizando la siguiente fórmula (Abbott, 2004):

$$\% \text{ de efectividad} = \frac{\text{No de fasciolas en el grupo testigo} - \text{No de Fasciolas en el grupo tratado}}{\text{No de Fasciolas en el grupo tratado}}$$

Cuando el extracto muestra una eficacia *in-vitro* mayor al 80% se considera que posee actividad fasciolicida. (Ibarra & Jenkins, 1984; Elango & Rahuman, 2011; Ibarra et al, 2013).

RESULTADOS:

La información obtenida puede apreciarse en forma general en el siguiente cuadro:

Porcentaje de mortalidad a las 24 horas post-exposición del compuesto Alfa-soluble contra <i>Fasciola hepatica</i> bajo condiciones <i>in-vitro</i>					
Concentración (mg/l)	E F I C A C I A (%)				
	1ª Prueba	2ª Prueba	3ª Prueba	Promedio $\pm$	Desviación Estándar
Alfa (50)	100	100	100	100	0
Alfa (10)	100	87.5	100	95.83	0.0722
TCB (50) *	100	100	100	100	0
TCB (10) *	100	100	100	100	0
Control sin Tx. **	'---	'---	'---	'---	'---
* = Triclabendazol (Fasinex® - Novartis) como testigo de referencia.					
** = Control sin tratamiento.					

Porcentaje de mortalidad a las 48 horas post-exposición del compuesto Alfa-soluble contra <i>Fasciola hepatica</i> bajo condiciones <i>in-vitro</i>					
Concentración (mg/l)	E F I C A C I A (%)				
	1ª Prueba	2ª Prueba	3ª Prueba	Promedio $\pm$	Desviación Estándar
Alfa (50)	100	100	100	100	0
Alfa (10)	100	87.5	100	95.83	0.0722
TCB (50) *	100	100	100	100	0
TCB (10) *	100	100	100	100	0
Control sin Tx. **	'---	'---	'---	'---	'---
* = Triclabendazol (Fasinex® - Novartis) como testigo de referencia.					
** = Control sin tratamiento.					
Porcentaje de mortalidad a las 72 horas post-exposición del compuesto Alfa-soluble contra <i>Fasciola hepatica</i> bajo condiciones <i>in-vitro</i>					
39999999					

33

Concentración (mg/l)	E F I C A C I A (%)				
	1ª Prueba	2ª Prueba	3ª Prueba	Promedio $\pm$	Desviación Estándar
Alfa (50)	100	100	100	100	0
Alfa (10)	100	87.5	100	100	0
TCB (50) *	100	100	100	100	0
TCB (10) *	100	100	100	100	0
Control sin Tx. **	---	---	---	---	---
* = Triclabendazol (Fasinex® - Novartis) como testigo de referencia.					
** = Control sin tratamiento.					

Discusión.- La información obtenida, aún cuando es considerada como preliminar, indica claramente que el "compuesto alfa-soluble" es altamente eficaz contra *Fasciola hepática*, y comparado contra el triclabendazol (reconocido como el mejor fasciolicida a nivel mundial), muestra que al tercer día post-exposición alcanzó un 100 % de mortalidad o eficacia.

Conclusión.- El "compuesto alfa-solubilizado" mostró alta eficacia fasciolicida (100%) a las 72 horas post-exposición contra fasciolas recién desenquistadas bajo condiciones *in-vitro*.

Aún cuando en la anterior descripción se ha hecho referencia a ciertas modalidades de los compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de la presente invención, debe hacerse hincapié en que son posibles modificaciones a dichas modalidades, tales como el uso de diferentes cationes o disolventes utilizados en la síntesis de dichos compuestos, entre otras; pero sin apartarse del verdadero alcance de

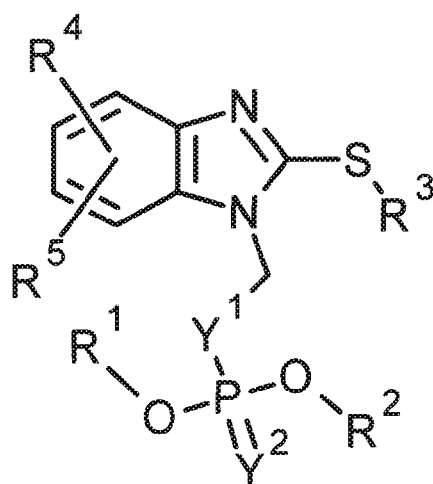
34

la invención. Por lo tanto, la presente invención no debe ser restringida excepto por lo establecido en el estado de la técnica y por las reivindicaciones anexas..

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol representados por la fórmula general I:



Fórmula (I)

en donde:

- Y¹ e Y² son independientemente O o S, y por lo menos uno de Y¹ e Y² es O;
- R¹ y R² son independientemente hidrógeno o un catión, ambos son hidrógeno o ambos son cationes;
- R³ es un alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono;
- R⁴ y R⁵ son independientemente halógeno o un alcóxido -OR⁶;
- R⁵ es anillo de 6 a 10 átomos de carbono unidos en la posición 5- o 6- del núcleo de bencimidazol.

2.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque Y¹ e Y² ambos son O.

3.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque al menos uno de R^1 y R^2 es un catión.

5 4.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R^1 y R^2 ambos son cationes.

5.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 4, caracterizados además el catión se selecciona
10 del grupo que comprende: sodio, magnesio, manganeso y amonio.

6.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 5, caracterizados además porque el catión es sodio.

15 7.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R^1 y R^2 ambos son hidrógeno.

8.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R^1 es hidrógeno y R^2 es sodio.

20

9.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R^3 es metilo.

10.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con
25 la reivindicación 1, caracterizados además porque R^4 ó R^5 son cloro.

11.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque R^6 es un grupo fenilo o naftilo que puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, o sin sustituir.

5 12.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 11, caracterizados además porque R^6 es un grupo fenilo sustituido con dos sustituyentes halo en las posiciones 2,3-.

13.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con
10 la reivindicación 11, caracterizados además porque R^6 es un grupo naftilo sin sustituir.

14.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 1, caracterizados además porque el grupo alquilo de R^3 es lineal o ramificado, seleccionándose del grupo que comprende; metilo, etilo, n-propilo,
15 isopropilo, butilo, sec-butilo, tere-butilo, entre otros.

15.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con la reivindicación 14, caracterizados además porque el grupo alquilo es metilo.

20 16.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizados además dichos compuestos pueden existir como una mezcla de regio-isómeros, en donde se puede sintetizar una mezcla de compuestos en la que R^4 está unido en la posición 5 del núcleo de bencimidazol originando un regio-isómero, y otro en la posición 6 del núcleo de bencimidazol
25 originando otro de los regio-isómeros.

17.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizados además porque son administrados preferiblemente por vía intramuscular (solución inyectable) debido a su alta solubilidad.

5 18.- Compuestos hidrosolubles derivados del bencimidazol de conformidad con las reivindicaciones precedentes, caracterizados además porque son administrados por cualquier otra vía como lo es la oral, pudiéndose formular en forma de tabletas, cápsulas, cápsulas con capa entérica, bolo, etc.

10 19.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende:
- un compuesto como el que se reclama en la reivindicación 1; y,
- un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20.- El uso de la composición farmacéutica de la reivindicación 19 en medicina
15 veterinaria o humana para fabricar un medicamento útil en el tratamiento de la fasciolosis.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/MX2015/000154

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F, C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, ESPACENET, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/014846 A1 (INTERVET INT) 08.02.2007, the whole document	1-20
Y	M McConville et al, Veterinary Parasitology 2009, vol 162, n° 1, págs. 75-88. "An evaluation of the efficacy of compound alpha and triclabendazole against two isolates of Fasciola hepática", abstract	1-20
A	WO 93/12124 A1 (ASTRA AB) 24.06.1993, claim 1, page 3	1-18

II Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
20/04/2016

Date of mailing of the international search report
(22/04/2016)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsímile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

M. Fernández Fernández

Telephone No. 91 3495489

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2015/000154

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO2007014846 A1	08.02.2007	DK1913009T T3 ES2344275T T3 PT1913009E E AT467637T T US2009131369 A1 US7893271 B2 JP2009502858 A JP5227795B B2 CA2616512 A1 AR054878 A1 EP1913009 A1 EP1913009 B1	16.08.2010 23.08.2010 25.06.2010 15.05.2010 21.05.2009 22.02.2011 29.01.2009 03.07.2013 08.02.2007 25.07.2007 23.04.2008 12.05.2010
----- W09312124 A1	----- 24.06.1993	TNSN92115 A1 TW224100B B YU101692 A ZA9208836 A SK73594 A3 SI9200402 A NZ246220 A NO942230 A MX9207269 A MA22746 A1 JPH07502503 A IS4079 A IS3960 A HUT68270 A HRP921400 A2 FI942912 A EP0628049 A1 CZ9401467 A3 CN1073446 A CN1031827C C CA2124689 A1 AU3175293 A AU665043B B2 AP397 A	----- 08.06.1993 21.05.1994 03.10.1995 05.07.1993 08.02.1995 30.06.1993 27.02.1996 14.06.1994 01.06.1993 01.07.1993 16.03.1995 20.06.1993 20.06.1993 28.06.1995 31.08.1994 17.06.1994 14.12.1994 14.02.1996 23.06.1993 22.05.1996 24.06.1993 19.07.1993 14.12.1995 14.08.1995
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/MX2015/000154

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F9/09 (2006.01)

C07D235/22 (2006.01)

A61K31/66 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/MX2015/000154

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)
C07F, C07D, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, ESPACENET, CAS, REGISTRY

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
Y	WO 2007/014846 A1 (INTERVET INT) 08.02.2007, todo el documento	1-20
Y	M McConville et al, Veterinary Parasitology 2009, vol 162, n° 1, págs. 75-88. "An evaluation of the efficacy of compound alpha and triclabendazole against two isolates of Fasciola hepática", resumen	1-20
A	WO 93/12124 A1 (ASTRA AB) 24.06.1993, reivindicación 1, página 3	1-18

II En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos IHI Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
20/04/2016

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
22 de abril de 2016 (22/04/2016)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
M. Fernández Fernández

N° de teléfono 91 3495489

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/MX2015/000154

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
WO20070 14846 A1	08.02.2007	DK1913009T T3 ES2344275T T3 PT1913009E E AT467637T T US2009131369 A1 US7893271 B2 JP2009502858 A JP5227795B B2 CA2616512 A1 AR054878 A1 EP1913009 A1 EP1913009 B1	16.08.2010 23.08.2010 25.06.2010 15.05.2010 21.05.2009 22.02.2011 29.01.2009 03.07.2013 08.02.2007 25.07.2007 23.04.2008 12.05.2010
----- W09312124 A1	----- 24.06.1993	TNSN92115 A1 TW224100B B YU101692 A ZA9208836 A SK73594 A3 SI9200402 A NZ246220 A NO942230 A MX9207269 A MA22746 A1 JPH07502503 A IS4079 A IS3960 A HUT68270 A HRP921400 A2 FI942912 A EP0628049 A1 CZ9401467 A3 CN1073446 A CN1031827C C CA2124689 A1 AU3175293 A AU665043B B2 AP397 A	----- 08.06.1993 21.05.1994 03.10.1995 05.07.1993 08.02.1995 30.06.1993 27.02.1996 14.06.1994 01.06.1993 01.07.1993 16.03.1995 20.06.1993 20.06.1993 28.06.1995 31.08.1994 17.06.1994 14.12.1994 14.02.1996 23.06.1993 22.05.1996 24.06.1993 19.07.1993 14.12.1995 14.08.1995
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07F9/09 (2006.01)

C07D235/22 (2006.01)

A61K31/66 (2006.01)

A61K31/4184 (2006.01)