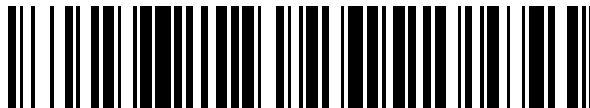


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 450**

51 Int. Cl.:
C07K 7/64 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **05815625 .8**
96 Fecha de presentación: **30.09.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1802650**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **DERIVADOS DE CICLOSPORINA SUSTITUIDOS CON 3-ÉTER Y 3-TIOÉTER PARA EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCIÓN DE INFECCIÓN POR HEPATITIS C.**

30 Prioridad:
01.10.2004 US 615152 P
11.08.2005 US 707626 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73 Titular/es:
SCYNEXIS, INC.
POST OFFICE BOX 12878
RESEARCH TRIANGLE PARK NC 27709-2878, US

72 Inventor/es:
FLIRI, Hans, Georg y
HOUCK, David, Renwick

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 373 450 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

Derivados de ciclosporina sustituidos con 3-éter y 3-tioéter para el tratamiento y la prevención de infección por hepatitis C

1. Campo de la invención

5 La presente invención proporciona derivados de ciclosporina y composiciones farmacéuticas preparadas a partir de los mismos, para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por virus de la hepatitis C en un sujeto que lo necesita.

2. Antecedentes

10 En 1989, se descubrió un virus causante principal de hepatitis post-transfusional no A y no B y se denominó virus de la hepatitis C (VHC). Desde entonces, se han descubierto varios tipos de virus de la hepatitis además de los de tipo A, tipo B y tipo C, en los que la hepatitis causada por el VHC se denomina hepatitis C. Se considera que los sujetos infectados con VHC representan cierto porcentaje de la población mundial, y la infección con VHC se vuelve típicamente crónica.

15 El VHC es un virus de ARN de la envuelta, en el que el genoma es un ARN de cadena sencilla y de cadena positiva, y pertenece al género Hepacivirus de Flavivirus (del *International Committee on Taxonomy of Viruses, International Union of Microbiological Societies* [Comité Internacional de Taxonomía de Virus, Unión Internacional de Sociedades Microbiológicas]). De los mismos virus de la hepatitis, por ejemplo, el virus de la hepatitis B (VHB), que es un virus de ADN, es eliminado por el sistema inmunitario, y la infección con este virus finaliza con una infección aguda para neonatos y lactantes que todavía tienen una competencia inmunológica inmadura. Por el contrario, el VHC evita de
20 algún modo el sistema inmunitario del huésped debido a un mecanismo desconocido. Una vez infectado con este virus, incluso un adulto que tiene un sistema inmunitario maduro frecuentemente desarrolla una infección persistente.

25 Cuando la hepatitis crónica está asociada con la infección persistente con el VHC, ésta avanza a cirrosis o cáncer hepático en un alto porcentaje. La enucleación del tumor mediante operación no ayuda mucho, dado que el sujeto a menudo desarrolla cáncer hepático recurrente debido a la secuela de inflamación en partes no cancerosas.

30 Por lo tanto, se desea un procedimiento terapéutico eficaz para tratar infección por hepatitis C. Aparte de la terapia sintomática para suprimir la inflamación con un agente anti-inflamatorio, el desarrollo de un agente terapéutico que reduce el VHC a un nivel bajo libre de inflamación y que erradica VHC se ha demandado insistentemente. Un agente terapéutico óptimo proporcionaría una respuesta virológica clasificada como una "respuesta virológica sostenida" que se define como niveles indetectables de virus en sangre seis o más meses después de completar la terapia para hepatitis C.

35 Actualmente, los tratamientos con interferón, como único agente o en combinación con ribavirina, son el único método eficaz conocido para la erradicación del VHC. Sin embargo, el interferón puede erradicar el virus solamente en aproximadamente el 33-46% de la población de sujetos. Para el resto de los sujetos, no tiene ningún efecto o proporciona solamente un efecto temporal. Por lo tanto, un fármaco anti-VHC a usar en lugar de o de forma concurrente con interferón es esperado con gran expectación.

40 La ciclosporina A es bien conocida por su actividad inmunosupresora y una gama de usos terapéuticos, incluyendo antifúngico, anti-parasitario, y anti-inflamatorio así como actividad anti-VHC. Se ha descrito que la ciclosporina A y algunos derivados tienen actividad anti-VHC, véase los documentos Watashi et al, 2003, *Hepatology* 38: 1282-1288, Nakagawa et al, 2004, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 313: 42-7, y Shimotohno y Watashi, 2004, *American Transplant Congress, Abstract No. 648 (American Journal of Transplantation, 2004, 4(s8): 1-653).*

45 Sin embargo, un problema con las ciclosporinas conocidas es su nefrotoxicidad. Por ejemplo, la ciclosporina A (ciclosporina) puede causar nefrotoxicidad y hepatotoxicidad. La nefrotoxicidad, una grave complicación de la terapia con ciclosporina, se caracteriza por una vasoconstricción renal intensa que a menudo avanza hasta lesión crónica con daño renal estructural irreversible (Busauschina et al., 2004; Myers et al., 1988). La nefrotoxicidad asociada con ciclosporina se ha observado en del 25 al 38% de sujetos de trasplante. La disfunción renal puede producirse en cualquier momento y varía entre un daño reversible temprano y una progresión tardía a insuficiencia renal crónica irreversible. La nefrotoxicidad aguda puede aparecer pronto después del trasplante o después de semanas o meses, con oliguria, decrecimiento agudo de la tasa de filtración glomerular y flujo de plasma renal (Kahan, 1989).

50 En la administración prolongada de ciclosporina, la nefrotoxicidad crónica se caracteriza por una alteración progresiva y en la mayoría de los casos irreversible de la función renal, y está apoyada por lesiones histológicas que varían entre fibrosis estriada y colapso isquémico del ovillo glomerular, esclerosis glomerular y atrofia tubular.

Se necesitan métodos y composiciones eficaces para el tratamiento o la prevención de infección por hepatitis C para combatir el virus en todo el mundo.

3. Resumen de la invención

Sorprendentemente, se ha descubierto que algunos derivados de ciclosporina sustituidos en la posición 3 tienen actividad contra el VHC. Además, se ha descubierto que algunos de dichos derivados de ciclosporina sustituidos en la posición 3 tienen perfiles toxicológicos inesperadamente buenos.

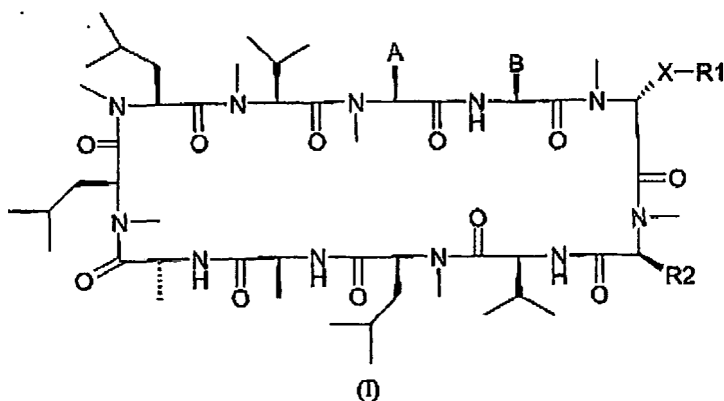
5 En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de ciclosporina que tienen actividad contra el VHC. En algunas realizaciones, la presente invención implica un derivado de ciclosporina sustituido en la posición 3 seleccionado entre el grupo que consiste en una 3-éter ciclosporina; una 3-éter, 4-gamma-hidroxiimilleucinciclosporina; una 3-tioéter ciclosporina; y una 3-tioéter, 4-gamma-hidroxiimilleucinciclosporina.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona derivados de ciclosporina que tienen actividad contra el VHC con un margen de seguridad mejorado (es decir, la diferencia entre el nivel de dosis del compuesto requerido para proporcionar el control eficaz del VHC y los niveles de dosis que producen toxicidad).

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona derivados de ciclosporina que tienen una nefrotoxicidad y/o hepatotoxicidad mejorada en comparación con compuestos conocidos.

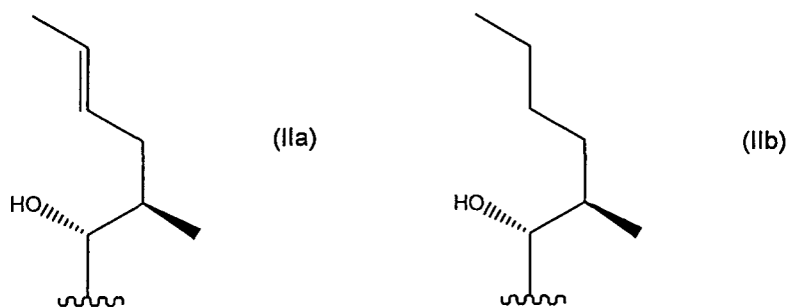
15 En otro aspecto, el derivado de ciclosporina tiene un alto índice terapéutico contra el virus de la hepatitis C. El índice terapéutico, o la proporción de concentración citotóxica con respecto a concentración inhibidora viral, se describe en detalle a continuación.

Por lo tanto, de acuerdo con la presente invención se proporciona un derivado de ciclosporina de fórmula general (I):



en la que:

20 A es un resto de fórmula (IIa) o (IIb):



B es etilo, 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo

R¹ es:

25 alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R³ que pueden ser iguales o diferentes; alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser

iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino; alquililo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino;

5 cicloalquililo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino;

alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

R² es isobutilo o 2-hidroxiisobutilo;

10 X es -S(O)_n- u oxígeno;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxicarbonilo, -NR⁴R⁵ y -NR⁶(CH₂)_mNR⁴R⁵;

cada R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente:

15 hidrógeno;

alquililo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

alquenilo o alquililo de cadena lineal o ramificada que comprende de dos a cuatro átomos de carbono;

20 cicloalquililo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquililo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

fenilo sustituido opcionalmente por de uno a cinco grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxicarbonilo, amino, alquilamino y dialquilamino;

un anillo heterocíclico que puede estar saturado o insaturado que contiene cinco o seis átomos en el anillo y de uno a tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno;

25 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de cuatro a seis átomos en el anillo, anillo que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquililo, fenilo y bencilo;

30 R⁶ es hidrógeno o alquililo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxicarbonilo y -NR⁸R⁹;

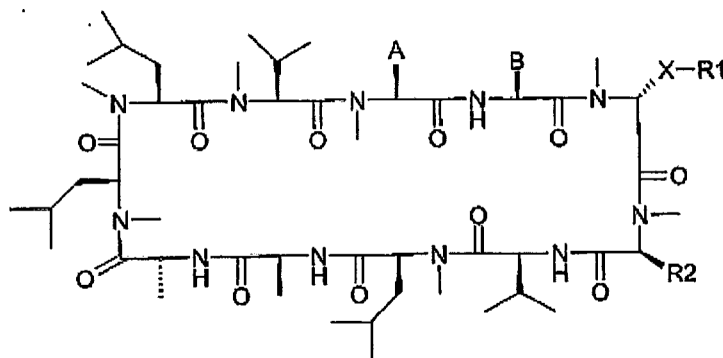
R⁸ y R⁹ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquililo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

n es cero, uno o dos; y

35 m es un número entero de dos a cuatro;

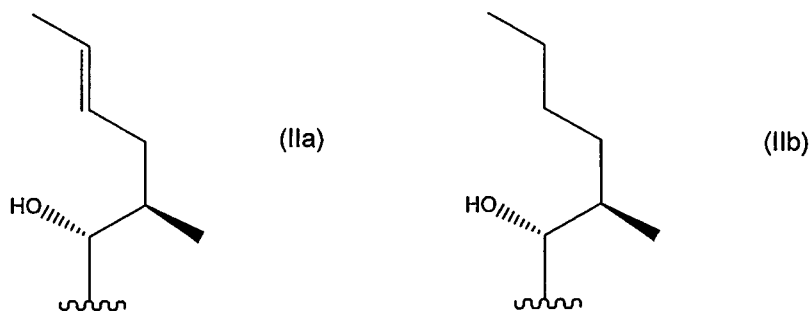
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un derivado de ciclosporina de fórmula general



40 en la que:

A es un resto de fórmula (IIa) o (IIb):



B es etilo; 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo

R¹ es:

5 alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por un grupo R³; o alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono;

R² es isobutilo o 2-hidroxiisobutilo;

X es -S(O)_n- u oxígeno;

R³ es hidroxilo, -NR⁴R⁵ o metoxi;

cada R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente:

10 hidrógeno;
 alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;
 alqueno o alquino de cadena lineal o ramificada que comprende de dos a cuatro átomos de carbono;
 15 cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;
 fenilo sustituido opcionalmente por de uno a cinco grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcóxycarbonilo, amino, N-alquilamino y dialquilamino;
 un anillo heterocíclico que puede estar saturado o insaturado que contiene cinco o seis átomos en el anillo y de uno a tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno;
 20 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de cuatro a seis átomos en el anillo, anillo que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido
 25 opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, fenilo y bencilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcóxycarbonilo y -NR⁸R⁹;

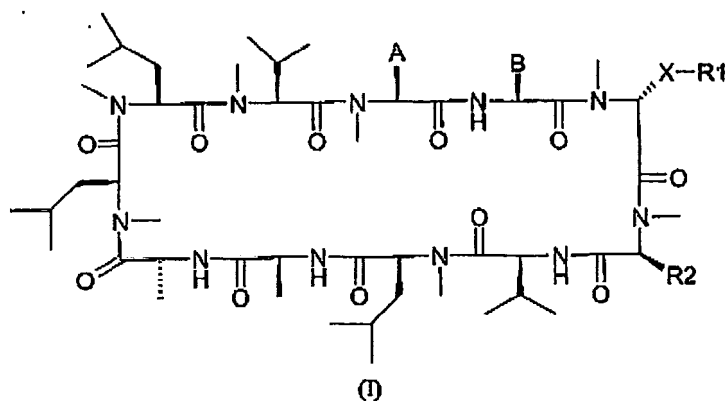
R⁸ y R⁹ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

30 n es cero, uno o dos; y

m es un número entero de dos a cuatro;

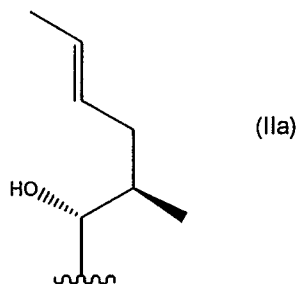
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

A es un resto de fórmula (IIa)



- 5 B es etilo;
 R^1 es metilo
 R^2 es 2-hidroxiisobutilo; y
X es oxígeno
que es 3-metoxi-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de
10 la misma.

En algunas realizaciones, X es O. En otras realizaciones X es S.

en algunos casos los sustituyentes A, B, R^1 y R^2 pueden contribuir a la isomería óptica y/o estereoisomería. Todas dichas formas son abarcadas por la presente invención.

- 15 Pueden mencionarse, como ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables, las sales con metales alcalinos, por ejemplo, sodio, potasio o litio, o con metales alcalinotérreos, por ejemplo, magnesio o calcio, la sal de amonio o las sales de bases de nitrógeno, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trimetilamina, trietilamina, metilamina, propilamina, diisopropilamina, N,N-dimetiletanolamina, bencilamina, dicitclohexilamina, N-bencilfenetilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, difenilendiamina, bencidrilamina, quinina, colina, arginina, lisina, leucina o dibencilamina.

- 20 Pueden mencionarse, como ejemplos de sales de adición con ácidos farmacéuticamente aceptables, las sales formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo, clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, nitratos o fosfatos, o con ácidos orgánicos, por ejemplo, succinatos, fumaratos, tartratos, acetatos, propionatos, maleatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, isetionatos o embonatos, o con derivados de sustitución de estos compuestos. Las sales preferidas son succinato, fosfato, citrato, acetato, clorhidratos, metanosulfonato y propionato. Algunas de estas sales son nuevas y, como tales, constituyen una característica adicional de la presente invención.

- 25 Por consiguiente, en algunos aspectos, la presente invención proporciona nuevas sales de los compuestos descritos en este documento. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona una sal de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, en la que la sal se selecciona entre el grupo que consiste en clorhidratos; bromhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, succinatos, fumaratos, tartratos, acetatos, propionatos, maleatos, citratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, p-toluenosulfonatos, isetionatos y embonatos. En algunas realizaciones, la sal se selecciona entre el grupo que consiste en succinato, fosfato, citrato, acetato, clorhidrato, metanosulfonato y propionato.
30

Aspectos y realizaciones adicionales de la invención se describen en las reivindicaciones adjuntas 2-9, 11-15 y 17-22.

4. Descripción de realizaciones preferidas

5 La presente invención proporciona derivados de ciclosporina y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos para su uso en métodos de tratamiento o prevención de infección por hepatitis C en un sujeto que lo necesita, y composiciones farmacéuticas y formas de dosificación útiles para dichos métodos. Los métodos y composiciones se describen en detalle en las secciones a continuación.

4.1 Definiciones

10 Cuando se refieren a los compuestos y complejos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, a no ser que se indique otra cosa.

15 “Ciclosporina” se refiere a cualquier compuesto de ciclosporina conocido por los especialistas en la técnica, o un derivado del mismo. Véase, por ejemplo, los documentos Buegger et al, 1976, Helv. Chim. Acta. 59: 1075-92; Borel et al, 1977, Immunology 32: 1017-25; cuyos contenidos se incorporan por la presente como referencia en su totalidad. Son compuestos ejemplares de la invención los derivados de ciclosporina. A no ser que se indique otra cosa, una ciclosporina descrita en este documento es una ciclosporina A, y un derivado de ciclosporina descrito en este documento es un derivado de ciclosporina A.

20 “Acilo” se refiere a un radical $-C(O)R$, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoílo, bencilcarbonilo y similares.

25 “Alquilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados monovalentes que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, más particularmente como alquilo inferior, de 1 a 8 átomos de carbono y aún más particularmente, de 1 a 6 átomos de carbono. La cadena hidrocarbonada puede ser lineal o ramificada. Este término es ejemplificado por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-hexilo, n-octilo, terc-octilo y similares. La expresión “alquilo inferior” se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 6 átomos de carbono.

30 “Alquilenilo” se refiere a grupos hidrocarbilo alifáticos saturados divalentes que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más particularmente de 1 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada. Este término es ejemplificado por grupos tales como metileno ($-CH_2-$), etileno ($-CH_2CH_2-$), los isómeros de propileno (por ejemplo, $-CH_2CH_2CH_2-$ y $-CH(CH_3)CH_2-$) y similares.

35 “Alquenilo” se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados monovalentes que tienen preferiblemente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono, particularmente, de 2 a 8 átomos de carbono, y más particularmente, de 2 a 6 átomos de carbono, que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Los grupos alquenilo particulares incluyen etenilo ($-CH=CH_2$), n-propenilo ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenilo ($-C(CH_3)=CH_2$), vinilo y vinilo sustituido y similares.

40 “Alquenileno” se refiere a grupos hidrocarbilo olefinicamente insaturados divalentes que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación olefínica. Este término es ejemplificado por grupos tales como etenileno ($-CH=CH-$), los isómeros de propenileno (por ejemplo, $-CH=CHCH_2-$ y $-C(CH_3)=CH-$ y $-CH=C(CH_3)-$) y similares.

45 “Alquinilo” se refiere a grupos hidrocarbilo acetilénicamente insaturados que tienen particularmente hasta aproximadamente 11 átomos de carbono y más particularmente de 2 a 6 átomos de carbono que pueden ser de cadena lineal o ramificada y que tienen al menos 1 y particularmente de 1 a 2 sitios de insaturación de alquinilo. Los ejemplos no limitantes particulares de grupos alquinilo incluyen acetilénico, etinilo ($-C \equiv CH$), propargilo ($-CH_2C \equiv CH$), y similares.

“Alcoxi” se refiere a al grupo $-OR$ donde R es alquilo. Los grupos alcoxi particulares incluyen, a modo de ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi, 1,2-dimetilbutoxi, y similares.

“Alquilamino” se refiere al grupo alquil-NR', en el que R' se selecciona entre hidrógeno y alquilo.

50 “Arlamino” se refiere al grupo aril-NR', en el que R' se selecciona entre hidrógeno, arilo y heteroarilo.

“Alcoxycarbonilo” se refiere a un radical $-C(O)$ -alcoxi donde alcoxi es como se define en este documento.

“Amino” se refiere al radical $-NH_2$.

“Carboxi” se refiere al radical -C(O)OH.

“Dialquilamino” significa un radical -NRR' donde R y R' representan independientemente un grupo alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido como se definen en este documento.

5 “Halógeno” o “halo” se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

“Hidroxi” se refiere al radical -OH.

“Nitro” se refiere al radical -NO₂.

“Tioalcoxi” se refiere a al grupo -SR donde R es alquilo.

10 “Sulfanilo” se refiere al radical HS-. “Sulfanilo sustituido” se refiere a un radical tal como RS- en el que R es cualquier sustituyente descrito en este documento. En algunas realizaciones, “sulfanilo sustituido” se refiere a un radical -SR donde R es un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en este documento que puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, aunque no se limitan a, metiltio, etiltio, propiltio, butiltio, y similares.

15 “Sulfinilo” se refiere al radical -S(O)H. “Sulfinilo sustituido” se refiere a un radical tal como S(O)-R en el que R es cualquier sustituyente descrito en este documento.

“Sulfonilo” se refiere al radical divalente -S(O₂)-. “Sulfonilo sustituido” se refiere a un radical tal como -S(O₂)-R en el que R es cualquier sustituyente descrito en este documento. En realizaciones particulares, R se selecciona entre H, alquilo inferior, alquilo, arilo y heteroarilo.

20 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal de un compuesto de esta invención que conserva sus propiedades biológicas y que no es tóxica o indeseable de otro modo para el uso farmacéutico. Dichas sales pueden obtenerse de diversas contraiones orgánicos e inorgánicos bien conocidos en la técnica e incluyen. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido formadas con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, sulfámico, acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutárico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxi-etanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-fenilpropiónico, trimetilacético, terc-butilacético, Laurilsulfúrico, gluconico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y ácidos similares; o

25 (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental (a) se sustituye por un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio, o hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como hidróxido de sodio, potasio, calcio, magnesio, aluminio, litio, zinc y bario, amoniaco o (b) se coordina con una base orgánica, tal como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoniaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina,

30 etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, N-metilglucaminpiperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares.

Las sales incluyen además, a modo de ejemplo solamente, sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio, tetraalquilamonio y similares, y cuando el compuesto contiene una funcionalidad básica, sales de ácidos orgánicos o

40 inorgánicos no tóxicos, tales como hidrohaluros, por ejemplo clorhidrato y bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxi-etanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, alcanforato, alcalforsulfonato, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, terc-butilacetato, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares.

45

La expresión “catión fisiológicamente aceptable” se refiere a un contraión catiónico fisiológicamente aceptable no tóxico de un grupo funcional ácido. Dichos cationes se ejemplifican mediante cationes de sodio, potasio, calcio,

50 magnesio, amonio y tetraalquilamonio y similares.

“Solvato” se refiere a un compuesto de la presente invención o una sal del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

55 Debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero que difieren en la naturaleza o la secuencia de unión de sus átomos o en la organización de sus átomos en el espacio se denominan “isómeros”. Los

isómeros que difieren en la organización de sus átomos en el espacio se denominan “estereoisómeros”.

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan “diastereómeros” y aquellos que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan “enantiómeros”. Cuando un compuesto tiene un centro de asimetría, por ejemplo, cuando está unido a cuatro grupos diferentes, un par de enantiómeros es posible. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro de asimetría y se designa como (R) o (S) de acuerdo con las reglas de Cahn y Prelog (Cahn et al, 1966, Angew. Chem. 78: 413-447, Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 5: 385- 414 (errata: Angew. Chem., Int. Ed. Engl. 5: 511); Prelog y Helmchen, 1982, Angew. Chem. 94: 614-631, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21: 567-583; Mata y Lobo, 1993, Tetrahedron: Asymmetry 4: 657-668) o puede caracterizarse por la manera en la que la molécula hace girar al plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como un enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina “mezcla racémica”.

En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros de asimetría; dichos compuestos pueden producirse por lo tanto como los enantiómeros (R)- o (S)- individuales o como una mezcla de los mismos. A no ser que se indique otra cosa, por ejemplo mediante designación de la estereoquímica en cualquier posición de una fórmula, la descripción o nombramiento de un compuesto particular en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas u otras, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica. En realizaciones particulares, la presente invención proporciona los estereoisómeros de los compuestos representados en este documento después del tratamiento con una base.

En algunas realizaciones, los compuestos de la invención son “estereoquímicamente puros”. Un compuesto estereoquímicamente puro tiene un nivel de pureza estereoquímica que sería reconocido como “puro” por los especialistas en la técnica. Por supuesto, este nivel de pureza será inferior al 100%. En algunas realizaciones, “estereoquímicamente puro” designa un compuesto que está sustancialmente libre de isómeros alternativos. En realizaciones particulares, el compuesto está al 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% o 99,9% libre de otros isómeros.

“Sarcosina” o “Sar” se refiere al resto de aminoácido conocido por los especialistas en la técnica que tiene la estructura $-N(\text{Me})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$. Los especialistas en la técnica podrían reconocer a sarcosina como N-metilglicina.

Como se usan en este documento, los términos “sujeto” y “paciente” se usan de forma intercambiable en este documento. Los términos “sujeto” y “sujetos” se refieren a un animal, preferiblemente un mamífero incluyendo un no primate (por ejemplo, una vaca, cerdo, caballo, gato, perro, rata y ratón) y un primate (por ejemplo, un mono tal como un mono cynomolgous, un chimpancé y un ser humano), y más preferiblemente un ser humano. En una realización, el sujeto no responde o no es sensible a tratamientos actuales para infección por hepatitis C. En otra realización, el sujeto es un animal de granja (por ejemplo, un caballo, una vaca, un cerdo, etc.) o una mascota (por ejemplo, un perro o un gato), en una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

Como se usan en este documento, las expresiones “agente terapéutico” y “agentes terapéuticos” se refieren a cualesquiera agentes que pueden usarse en el tratamiento, gestión o mejoría de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. En algunas realizaciones, la expresión “agente terapéutico” se refiere a un compuesto de la invención. En algunas realizaciones más, la expresión “agente terapéutico” no se refiere a un compuesto de la invención. Preferiblemente, un agente terapéutico es un agente que se sabe que es útil para, o que se ha usado o se está usando actualmente para el tratamiento, la gestión, la prevención o la mejoría de un trastorno o uno o más síntomas del mismo.

“Cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto o complejo o composición que, cuando se administra a un sujeto para tratar un enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar dependiendo de, *inter alia*, el compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto a tratar.

“Tratar” o “el tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refieren, en una realización, a mejorar una enfermedad o trastorno que existe en un sujeto. En otra realización, “tratar” o “el tratamiento” se refiere a mejorar al menos un parámetros físico, que puede ser indiscernible por el sujeto. En otra realización más, “tratar” o “el tratamiento” se refiere a modular la enfermedad o trastorno, física (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible) o fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, “tratar” o “el tratamiento” se refiere a retardar la aparición de la enfermedad o trastorno.

Como se usan en este documento, las expresiones “agente profiláctico” y “agentes profilácticos” como se usan se refieren a cualesquiera agentes que pueden usarse en la prevención de un trastorno o uno o más síntomas del mismo. En algunas realizaciones, la expresión “agente profiláctico” se refiere a un compuesto de la invención. En algunas realizaciones más, la expresión “agente profiláctico” no se refiere a un compuesto de la invención. Preferiblemente, un agente profiláctico es un agente que se sabe que es útil para, o se ha usado o se está usando actualmente para prevenir o impedir la aparición, desarrollo, avance y/o gravedad de un trastorno.

Como se usan en este documento, las expresiones “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a la prevención de la recurrencia, aparición o desarrollo de uno o más síntomas de un trastorno en un sujeto que resultan de la administración de una terapia (por ejemplo, un agente profiláctico o terapéutico), o la administración de una combinación de terapias (por ejemplo, una combinación de agentes profilácticos o terapéuticos).

5 Como se usa en este documento, la frase “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a la cantidad de una terapia (por ejemplo, agente profiláctico) que es suficiente para dar como resultado la prevención del desarrollo, recurrencia o aparición de uno o más síntomas asociados a un trastorno (o a potenciar o mejorar los efectos profilácticos de otra terapia (por ejemplo, otro agente profiláctico)).

10 El término “etiqueta” se refiere a una exposición de material escrito impreso o gráfico en el recipiente inmediato de un artículo, por ejemplo el material escrito expuesto en un vial que contiene un agente farmacéuticamente activo.

El terminal “etiquetado” se refiere a todas las etiquetas y otro material escrito impreso o gráfico en cualquier artículo o cualquiera de sus recipientes o envoltorios o que acompañan a dicho artículo, por ejemplo, un inserto en un envase o cintas de video o DVD con instrucciones adjuntos o asociados con un recipiente de un agente farmacéuticamente activo.

15 **4.2 Realizaciones de la invención**

La presente invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que los compuestos de la invención son eficaces para el tratamiento y la prevención de infección por hepatitis C en un sujeto que lo necesita. Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de la invención para su uso en el tratamiento o la prevención de infección por hepatitis C en un sujeto que lo necesita. En general, una cantidad de un compuesto de la invención
20 eficaz para el tratamiento o la prevención de una infección por hepatitis C puede administrarse al sujeto. En las secciones a continuación se describen en detalle métodos de tratamiento. El compuesto puede ser cualquier compuesto de la invención como se describen en las secciones a continuación. En algunas realizaciones, el compuesto está en forma de una composición farmacéutica o forma de dosificación, como se describen en las secciones a continuación.

25 Aunque sin pretender quedar vinculado a ninguna teoría de operación particular, se cree que los compuestos de la invención inhiben la replicación del virus de la hepatitis C (VHC) mediante un mecanismo distinto del de la actual terapia para el VHC. La actual terapia para el VHC, como se ha mencionado anteriormente, es la co-administración de interferón y ribavirina. Se cree que la actual terapia opera mediante modulación del sistema inmunitario de un sujeto a tratar o prevenir la infección por VHC. Se cree que los compuestos de la presente invención operan
30 modulando o inhibiendo los procesos celulares críticos para la replicación del VHC en un huésped. Dichos mecanismos se describen en los ejemplos a continuación. Operando mediante un nuevo mecanismo, los compuestos, composiciones y métodos de la invención ofrecen una nueva terapia para el tratamiento o la prevención de infección por VHC. Como tales, son ventajosos para cualquier sujeto infectado con, o en riesgo de infección con, VHC y particularmente para sujetos que no han respondido a la terapia actual.

35 En realizaciones de la invención, el sujeto puede ser cualquier sujeto infectado con, o en riesgo de infección con, VHC. La infección o el riesgo de infección pueden determinarse de acuerdo con cualquier técnica considerada adecuada por el facultativo especialista en la técnica. Los sujetos particularmente preferidos son seres humanos infectados con el VHC.

40 El VHC puede ser cualquier VHC conocido por los especialistas en la técnica. Existen al menos seis genotipos y al menos 50 subtipos de VHC conocidos actualmente por los especialistas en la técnica. El VHC puede ser de cualquier genotipo o subtipo conocido por los especialistas en la técnica. En algunas realizaciones, el VHC es de un genotipo o subtipo aún no caracterizado. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado con VHC de un solo genotipo. En algunas realizaciones, el sujeto está infectado con VHC de múltiples subtipos o múltiples genotipos.

45 En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 1 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el VHC es del subtipo 1a, 1b o 1c. Se cree que la infección por VHC del genotipo 1 responde mal a la actual terapia con interferón. Los métodos de la presente invención pueden ser ventajosos para la terapia de infección por VHC con genotipo 1.

50 En algunas realizaciones, el VHC es diferente del genotipo 1. En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 2 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el VHC es el subtipo 2a, 2b o 2c. En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 3 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el VHC es del subtipo 3 a, 3b o 10a. En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 4 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el VHC es del subtipo 4a. En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 5 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el VHC es del subtipo 5a. En algunas realizaciones, el VHC es del genotipo 6 y puede ser de cualquier subtipo. Por ejemplo, en algunas
55 realizaciones, el VHC es del subtipo 6a, 6b, 7b, 8b, 9a u 11a. Véase, por ejemplo, los documentos Simmonds, 2004, J Gen Virol. 85: 3173-88; Simmonds, 2001, J Gen. Virol, 82, 693-712, cuyos contenidos se incorporan como referencia en su totalidad.

En algunas realizaciones de la invención, el sujeto nunca ha recibido terapia o profilaxis para infección por VHC. En realizaciones adicionales de la invención, el sujeto ha recibido previamente terapia o profilaxis para infección por VHC. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto no ha respondido a la terapia para VHC. De hecho, en la actual terapia con interferón, hasta el 50% o más sujetos con VHC no responden a la terapia. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que recibió terapia pero siguió padeciendo infección vírica o uno o más síntomas de la misma. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que recibió terapia pero no consiguió alcanzar una respuesta virológica sostenida, en algunas realizaciones, el sujeto recibió terapia para infección por VHC pero no consiguió mostrar una disminución a $2 \log_{10}$ en los niveles de ARN del VHC después de 12 semanas de terapia. Se cree que sujetos que no han mostrado una reducción superior a $2 \log_{10}$ del ARN del VHC en suero después de 12 semanas de terapia tienen una probabilidad del 97-100% de no responder. Dado que los compuestos de la presente invención actúan mediante mecanismos diferentes de la actual terapia de VHC, se cree que los compuestos de la invención deben ser eficaces para el tratamiento de dichos individuos no sensibles.

En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto que interrumpió la terapia para VHC debido a uno o más sucesos adversos asociados con la terapia. En algunas realizaciones, el sujeto es un sujeto para el que la actual terapia no está indicada. Por ejemplo, algunas terapias para VHC están asociadas con sucesos neuropsiquiátricos. El interferón (IFN)-alfa más ribavirina está asociado con una alta tasa de depresión. Los síntomas depresivos han estado vinculados a un peor resultado en una serie de trastornos médicos. Sucesos neuropsiquiátricos potencialmente letales o fatales, incluyendo suicidio, tendencias suicidas y homicidas, depresión, recaída en la adicción/sobredosis de fármacos, y comportamiento agresivo se han producido en sujetos con y sin un trastorno psiquiátrico previo durante la terapia para VHC. La depresión inducida por Interferón es una limitación para el tratamiento de hepatitis C crónica, especialmente para sujetos con trastornos psiquiátricos. Los efectos secundarios psiquiátricos son habituales con la terapia con interferón y responsables de aproximadamente el 10% al 20% de las interrupciones de la actual terapia para infección por VHC.

Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir infección por VHC en sujetos en los que el riesgo de sucesos neuropsiquiátricos, tales como depresión, contraindica el tratamiento con la actual terapia para VHC. La presente invención también puede usarse para tratar o prevenir infección por VHC en sujetos en los que un suceso neuropsiquiátrico, tal como depresión, o riesgo de ésta indica interrupción del tratamiento con la actual terapia para VHC o reducción de la dosis de la actual terapia para VHC.

La actual terapia también está contraindicada en sujetos que son hipersensibles a interferón o ribavirina, o ambos, o cualquier otro componente de un producto farmacéutico para la administración de interferón o ribavirina. La actual terapia no está indicada en sujetos con hemoglobinopatías (por ejemplo, talasemia mayor, anemia de células falciformes) y otros sujetos en riesgo de los efectos secundarios hematológicos de la actual terapia. Los efectos secundarios hematológicos comunes incluyen supresión de la médula ósea, neutropenia y trombocitopenia. Además, la ribavirina es tóxica para los glóbulos rojos y está asociada con la hemólisis. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar o prevenir infección por VHC en sujetos hipersensibles a interferón o ribavirina, o ambos, sujetos con una hemoglobinopatía, por ejemplo sujetos con talasemia mayor y sujetos con anemia de células falciformes, y otros sujetos en riesgo de los efectos secundarios hematológicos de la actual terapia.

En algunas realizaciones, el sujeto recibió terapia para VHC e interrumpió esa terapia antes de la administración de un método de la invención. En realizaciones adicionales, el sujeto recibió terapia y sigue recibiendo esa terapia junto con la administración de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención pueden co-administrarse con otra terapia para VHC de acuerdo con el juicio de un especialista en la técnica. En realizaciones ventajosas, los compuestos o composiciones de la invención pueden co-administrarse con una dosis reducida de la otra terapia para VHC.

En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar a un sujeto que no responde al tratamiento con interferón. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que no ha conseguido responder al tratamiento con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en interferón, interferón α , interferón α pegilado, interferón más ribavirina, interferón α más ribavirina e interferón α pegilado más ribavirina. En algunas realizaciones, el sujeto puede ser un sujeto que ha respondido mal al tratamiento con uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en interferón, interferón α , interferón α pegilado, interferón más ribavirina, interferón α más ribavirina e interferón α pegilado más ribavirina.

En realizaciones adicionales, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar infección por VHC en sujetos que están embarazadas o pueden quedarse embarazadas, dado que la actual terapia también está contraindicada en mujeres embarazadas.

En algunas realizaciones, el sujeto tiene, o corre el riesgo de, co-infección de VHC con VIH. Por ejemplo, en los Estados Unidos, el 30% de los sujetos con VIH están co-infectados con VHC y las pruebas indican que las personas infectadas con VIH tienen una evolución mucho más rápida de su infección por hepatitis C. Maier y Wu, 2002, World J Gastroenterol 8: 577-57. Los compuestos de la invención pueden usarse para tratar o prevenir infección por VHC en dichos sujetos. Se cree que la eliminación del VHC en estos sujetos reducirá la mortalidad debida a enfermedad hepática en fase terminal. De hecho, el riesgo de enfermedad hepática progresiva es mayor en sujetos con SIDA

que define inmunodeficiencia grave que en aquellos sin él. Véase, por ejemplo, el documento Lesens et al., 1999, J Infect Dis 179: 1254-1258. Ventajosamente, los compuestos de la invención han mostrado suprimir el VIH en sujetos con VIH. Véase, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N^o. 5.977.067; 5.994.299, 5.948.884 y 6.583.265 y las Publicaciones PCT N^o. WO99/32512, WO99/67280. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar o prevenir la infección por VIH y la infección por VHC en sujetos que lo necesitan.

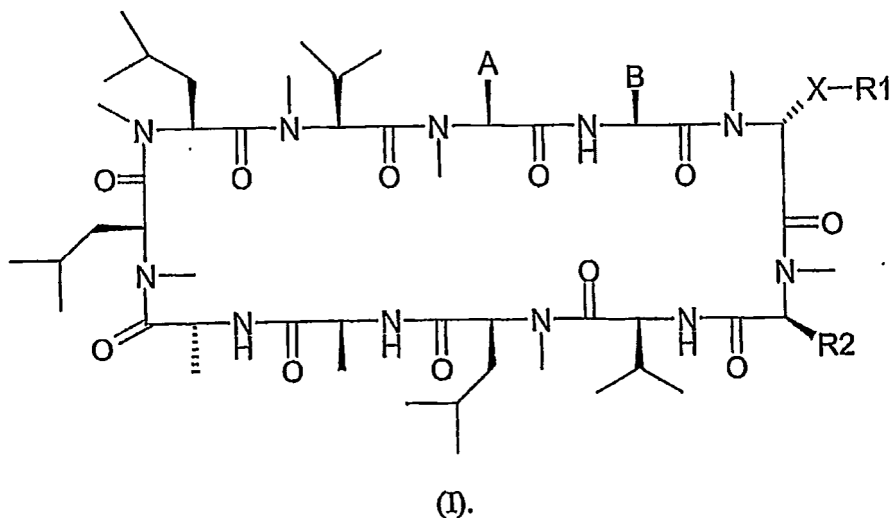
En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones de la invención se administran a un sujeto después de un trasplante de hígado. La hepatitis C es una causa principal de trasplante de hígado en los Estados Unidos, y muchos sujetos que se someten al trasplante de hígado siguen siendo positivos para VHC después del trasplante. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar dichos sujetos recurrentes para VHC. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones pueden usarse para tratar a un sujeto antes, durante o después del trasplante de hígado para impedir la infección por VHC recurrente.

4.2.1 Compuestos de la invención

En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es un derivado de ciclosporina eficaz para el tratamiento o la prevención de infección por hepatitis C en un sujeto que lo necesita. A no ser que se indique otra cosa, el término "ciclosporina" como se usa en este documento se refiere al compuesto ciclosporina A como lo conocen los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, los documentos Ruegger et al., 1976, Helv. Chim. Acta. 59: 1075-92; Borel et al., 1977, Immunology 32: 1017-25; cuyos contenidos se incorporan por la presente como referencia en su totalidad. La expresión "derivado de ciclosporina" se refiere a cualquier derivado de ciclosporina con actividad contra la infección por hepatitis C, ya sea el derivado natural, sintético o semi-sintético.

En realizaciones particulares, el derivado de ciclosporina difiere de ciclosporina A en la tercera posición, es decir la posición de N-metilglicina, conocida por los especialistas en la técnica. En algunas realizaciones, el derivado de ciclosporina es una 3-éter ciclosporina, en realizaciones adicionales, el derivado de ciclosporina es una 3-tioéter ciclosporina. El derivado de ciclosporina puede comprender además otras modificaciones de ciclosporina conocidas por los especialistas en la técnica. En realizaciones ventajosas, la ciclosporina comprende además un resto de 4-gamma-hidroxi-metil-leucina. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el derivado de ciclosporina es un 3-éter, 4-gamma-hidroxi-metil-leucina. En realizaciones adicionales, el derivado de ciclosporina es un 3-tioéter, 4-gamma-hidroxi-metil-leucina.

Los compuestos de la invención incluyen derivados de ciclosporina de fórmula general (I), y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



En la fórmula (I), A, B, X, R¹ y R² son como se han definido anteriormente

En algunas realizaciones, A es de acuerdo con la fórmula (IIa). En realizaciones adicionales, A es de acuerdo con la fórmula (IIb). En una realización preferida, A es un resto de fórmula (IIa) anterior.

En realizaciones preferidas, B es etilo.

Preferiblemente R¹ es 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 2-monoalquilaminoetilo, 2-monoalquilaminopropilo, 2-dialquilaminoetilo, 2-dialquilaminopropilo, 2-monocicloalquilaminoetilo, 2-monocicloalquilaminopropilo, 2-dicicloalquilaminoetilo o 2-dialquilaminopropilo donde alquilo es una cadena lineal o ramificada que contiene de uno

a cuatro átomos de carbono, y cicloalquilo contiene de tres a seis átomos de carbono.

En una realización preferida adicional, R^1 es alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono (más preferiblemente uno o dos átomos de carbono), sustituido opcionalmente por un grupo R^3 .

En algunas realizaciones, R^2 es isobutilo. En otras realizaciones, R^2 es 2-hidroxiisobutilo.

- 5 Preferiblemente X es oxígeno o azufre. En algunas realizaciones, X es oxígeno. En realizaciones adicionales, X es azufre.

R^3 es preferiblemente hidroxilo o $-NR^4R^5$, en el que R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono (más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono). En una realización preferida adicional R^3 es $-NR^4R^5$.

- 10 En algunas realizaciones, cuando X es azufre preferiblemente R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminoetilo, N-metil-N-terc-butilaminoetilo y N-etil-N-terc-butilaminoetilo.

En algunas realizaciones, X es azufre, R^2 es isobutilo y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminoetilo, N-metil-N-terc-butilaminoetilo y N-etil-N-terc-butilaminoetilo.

- 15 En algunas realizaciones, X es azufre, R^2 es 2-hidroxiisobutilo y R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dietilaminoetilo, N-metil-N-terc-butilaminoetilo y N-etil-N-terc-butilaminoetilo.

Los compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) son aquellos en los que R^1 es alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por un grupo R^3 ; alqueno de cadena lineal o ramificada que contenía de dos a cuatro átomos de carbono; y R es hidroxilo, $-NR^4R^5$ o metoxilo.

- 20 Compuestos preferidos adicionales de fórmula (I) son aquellos en los que cada uno de R^4 y R^5 , que pueden ser iguales o diferentes, es hidrógeno; alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a cuatro átomos de carbono, o R^4 y R^5 , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo saturado que contiene seis átomos en el anillo; estando los átomos en el anillo diferentes del átomo de nitrógeno seleccionados independientemente entre carbono y oxígeno.

- 25 En una realización preferida adicional, R^3 se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcóxicarbonilo, $-NR^4R^5$ y $-NR^6(CH_2)_mNR^4R^5$.

Preferiblemente halógeno es flúor, cloro o bromo, y más preferiblemente flúor o cloro.

También se prefieren compuestos de fórmula (I) en los que X es oxígeno y R^1 es 2-metoxietilo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 30 También se prefieren compuestos de fórmula (I) en los que X es oxígeno o azufre y R^1 es propilo sustituido por $-NR^4R^5$ o metoxilo, o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

Entre estos compuestos más preferidos de la presente invención, están los derivados de ciclosporina que se enumeran a continuación:

- 3-metoxiciclosporina;
- 3-etoxiciclosporina;
- 35 3-propoxiciclosporina;
- 3-isopropoxiciclosporina;
- 3-(2-aminoetoxi)ciclosporina;
- 3-(2-N-metilaminoetoxi)ciclosporina;
- 3-(2-N-etilaminoetoxi)ciclosporina;
- 40 3-(2-dimetilaminoetoxi)ciclosporina;
- 3-(2-dietilaminoetoxi)ciclosporina;
- 3-(2-terc-butil-metilaminoetoxi)ciclosporina;
- 3-(2-terc-butil-etilaminoetoxi)ciclosporina;
- 3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltilio-Sar]-4-[4'-hidroxilo-MeLeu]-ciclosporina;

- 3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltio-Sar]-ciclosporina;
 3-[(R)-2-(hidroxi)etiltio-Sar]-4-[4'-hidroxi-MeLeu]-ciclosporina;
 3-[(R)-2-(hidroxi)etiltio-Sar]-ciclosporina;
 3-[(R)-2-(N,N-dietilamino)etiltio-Sar]-4-[4'-hidroxi-MeLeu]-ciclosporina;
 5 3-[(R)-2-(N,N-dietilamino)etiltio-Sar]-ciclosporina;
 3-(sec-butoxi)ciclosporina;
 3-[2-(1,4-dihidropirid-1-il)etoxi]ciclosporina;
 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos particularmente preferidos de la invención incluyen los siguientes:

10	Compuesto	Nombre
	A	3-metoxiciclosporina
	B	3-(2-aminoetoxi)ciclosporina
	C	3-(2-N,N-dimetilaminoetoxi)ciclosporina
	D	3-(isopropoxi)ciclosporina
15	E	3-(2-etilbutoxi)ciclosporina
	F	3-(2,2-dimetilpropoxi)ciclosporina
	G	3-(2-hidroxietoxi)ciclosporina
	H	3-(3-hidroxipropoxi)ciclosporina
	I	3-[2-(N-metilamino)etoxi]ciclosporina
20	J	3-[2-(N-metil-N-isopropilamino)etoxi]ciclosporina
	K	3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]ciclosporina
	L	3-[2-(N-morfolin)etoxi]ciclosporina
	M	3-etoxiciclosporina
	N	3-(2-metoxietiltio)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
25	O	3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltio-Sar]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
	P	3-etiltiociclosporina
	Q	3-propeniltiociclosporina
	R	3-[(2-metoxi)etiltio]ciclosporina
	S	3-(metiltio)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
30	T	3-(metoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
	U	3-(prop-2-en-1-oxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
	V	3-(isopropoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
	W	3-(etoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
	X	3-(2-(metoxi)etoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina
35	Y	3-[3-(metoxi)propoxi]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina

Las letras de los compuestos A a Y se usan a continuación en este documento.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos A a Y, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para prevenir la infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto.

40 El compuesto O, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere particularmente, debido a su alto nivel de actividad y su perfil toxicológico, como se describe en los ejemplos a continuación.

En algunas realizaciones, los derivados de ciclosporina de acuerdo con la invención en los que R¹ es alquilo sustituido por uno o más grupos R³, donde R³ es -NR⁴R⁵ o -NR⁶(CH₂)_mNR⁴R⁵ y R⁴, R⁵ y R⁶ son como se han definido anteriormente, pueden convertirse en sales de adición con ácidos mediante métodos conocidos. Se entiende que estas sales también entran dentro del alcance de la presente invención. Sales ejemplares de la invención, y métodos de su preparación, se describen en las secciones a continuación.

En realizaciones útiles de la invención, el compuesto está en una forma pura. La pureza puede ser cualquier pureza conocida por los especialistas en la técnica tal como pureza absoluta, pureza estereoquímica o ambas. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es al menos el 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% puro. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención es al menos el 90% puro, en realizaciones adicionales, de la invención, el compuesto es al menos el 98% puro. A continuación se describen métodos de purificación de compuestos de la invención.

4.2.2 Preparación de los compuestos de la invención

Los compuestos de la invención pueden prepararse, aislarse u obtenerse mediante cualquier método evidente para los especialistas en la técnica. Métodos ejemplares de preparación se describen en detalle en los ejemplos a continuación.

- 5 Además, las ciclosporinas sustituidas en la posición 3 por grupo tioéter o éter pueden prepararse de acuerdo con métodos descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.977.067; 5.994.299, 5.948.884 y 6.583.265 y en las Publicaciones PCT N° WO99/32512 y WO99/67280.

Los compuestos pueden purificarse después de la síntesis mediante cualquier técnica evidente para los especialistas en la técnica para purificar derivados de ciclosporina. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se purifica mediante cromatografía. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede purificarse usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Un ejemplo útil de purificación por HPLC es el siguiente: Una columna de HPLC de dimensiones 10 mm (p) x 50 mm (l) que contiene una fase estacionaria-fase inversa de 5 µm (octadeci-silano u octa-silano) se equilibra con una fase móvil que comprende ácido fórmico al 0,1%, del 50 al 90% de agua, y del 50 al 10% de acetonitrilo. En gran medida, la columna se calienta a al menos 65°C, o potencialmente hasta 85°C. La fase móvil fluye a de 10 a 16 ml/minuto y se calienta a 60°C. Aproximadamente de 5 a 25 mg de un derivado de ciclosporina se cargan en la columna en de 0,1 a 0,8 ml de un disolvente, preferiblemente dimetilsulfóxido. El flujo de fase móvil se mantiene, y su composición se ajusta en un gradiente lineal hasta el 90% o el 100% de acetonitrilo durante un periodo de 20 a 60 minutos. Los picos de compuestos se detectan usando detección de dispersión de luz con detector evaporativo y/o detección de ultravioleta variable a un ajuste de longitud de onda de 205 a 215 nm. Los picos de compuestos se recogen en la fase móvil que se retira al vacío; las muestras se secan minuciosamente al vacío y se analizan mediante RMN, IR, y HPLC-MS para determinar la identidad y la pureza.

4.2.3 Sales farmacéuticas de compuestos de la invención

Como se ha descrito anteriormente, un derivado de ciclosporina de la invención puede estar en forma neutra, o en forma de una sal. La forma de sal puede ser cualquier forma de sal conocida por los especialistas en la técnica. Formas de sal particularmente útiles son aquellas que están coordinadas con fosfato, citrato, acetato, cloruro, metanosulfonato o propionato.

Cuando un compuesto de la presente invención, por ejemplo un compuesto de la invención, se sustituye por un resto básico, puede formarse una sal de adición de ácido. El ácido que puede usarse para preparar una sal de adición de ácido incluye preferiblemente ese que produce, cuando se combina con la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, es decir, una sal cuyo anión no es tóxico para un sujeto en las dosis farmacéuticas de la sal. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención son aquellas obtenidas de los siguientes ácidos: ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido sulfámico y ácido nítrico; y ácidos orgánicos tales como ácido acético, trifluoroacético, tricloroacético, propiónico, hexanoico, ciclopentilpropiónico, glicólico, glutámico, pirúvico, láctico, malónico, succínico, sórbico, ascórbico, málico, maleico, fumárico, tartárico, cítrico, benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, pícrico, cinámico, mandélico, ftálico, láurico, metanosulfónico, etanosulfónico, 1,2-etano-disulfónico, 2-hidroxietanosulfónico, bencenosulfónico, 4-clorobencenosulfónico, 2-naftalenosulfónico, 4-toluenosulfónico, alcanfórico, alcanforsulfónico, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxílico, glucoheptónico, 3-lauril sulfúrico, glucónico, benzoico, glutámico, hidroxinaftoico, salicílico, esteárico, ciclohexilsulfámico, quínico, mucónico y ácidos similares.

Las sales de adición de ácido correspondientes incluyen hidrohaluros, por ejemplo clorhidrato y bromhidrato, sulfato, fosfato, sulfamato, nitrato, acetato, trifluoroacetato, tricloroacetato, propionato, hexanoato, ciclopentilpropionato, glicolato, glutarato, piruvato, lactato, malonato, succinato, sorbato, ascorbato, malato, maleato, fumarato, tartarato, citrato, benzoato, 3-(4-hidroxibenzoil)benzoato, picrato, cinamato, mandelato, ftalato, laurato, metanosulfonato (mesilato), etanosulfonato, 1,2-etano-disulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, bencenosulfonato (besilato), 4-clorobencenosulfonato, 2-naftalenosulfonato, 4-toluenosulfonato, alcanforato, alcanforsulfonato, 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-en-1-carboxilato, glucoheptonato, 3-fenilpropionato, trimetilacetato, terc-butylacetato, lauril sulfato, gluconato, benzoato, glutamato, hidroxinaftoato, salicilato, estearato, ciclohexilsulfamato, quinato, muconato y similares.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante reacción de la base libre con el ácido apropiado, mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo la base libre en solución acuosa o hidro-alcohólica u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y que aíslan la sal evaporando la solución, o haciendo reaccionar a la base libre y al ácido en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse mediante concentración de la solución.

Las sales de adición de ácido de los compuestos de esta invención, por ejemplo compuestos de la invención, pueden regenerarse a partir de las sales mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácido mediante

tratamiento con un álcali, por ejemplo, solución acuosa de bicarbonato sódico o solución acuosa de amoníaco.

5 Cuando un compuesto de la invención, por ejemplo un compuesto de la invención, se sustituye por un resto ácido, pueden formarse sales de adición de ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo por ejemplo sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, dentro del alcance de la invención son aquellas obtenidas de las siguientes bases: hidruro sódico, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de zinc, hidróxido de bario, y aminas orgánicas tales como aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas, tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, dietilamina, picolina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, etilendiamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencil-fenilamina, N-metilglucamina piperazina, tris(hidroximetil)-aminometano, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

10 Las sales metálicas de compuestos de la presente invención, por ejemplo compuestos de la invención, pueden obtenerse poniendo en contacto a un hidruro, hidróxido, carbonato o compuesto reactivo similar del metal seleccionado en un disolvente acuoso u orgánico con la forma de ácido libre del compuesto. El disolvente acuoso empleado puede ser agua o puede ser una mezcla de agua con un disolvente orgánico, preferiblemente un alcohol tal como metanol o etanol, una cetona tal como acetona, un éster alifático tal como tetrahidrofurano, o un éster tal como acetato de etilo. Dichas reacciones se realizan normalmente a temperatura ambiente pero pueden realizarse, si se desea, con calentamiento.

15 Las sales de amina de los compuestos de la presente invención, por ejemplo compuestos de la invención, pueden obtenerse poniendo en contacto a una amina en un disolvente acuoso u orgánico con la forma de ácido libre del compuesto. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua y mezclas de agua con alcoholes tales como metanol o etanol, éteres tales como tetrahidrofurano, nitrilos, tales como acetonitrilo, o cetonas tales como acetona. Las sales de aminoácidos pueden prepararse de manera similar.

20 Las sales de adición de base de los compuestos de esta invención, por ejemplo compuestos de la invención, pueden regenerarse a partir de las sales mediante la aplicación o la adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, compuestos parentales de la invención pueden regenerarse de sus sales de adición de base mediante el tratamiento con un ácido, por ejemplo, ácido clorhídrico.

4.2.4 Composiciones farmacéuticas y métodos de administración

25 Los derivados de ciclosporina de la presente invención se proporcionan preferiblemente usando composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de fórmula general (I), si es apropiado en la forma de sal, usadas en solitario o en forma de una combinación con uno o más vehículos compatibles y farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes o adyuvantes, o con otro agente anti-VHC. En la práctica clínica, los derivados de ciclosporina de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía convencional, en particular por vía oral, por vía parenteral, por vía rectal o por inhalación (por ejemplo en forma de aerosoles). Los derivados de ciclosporina de la presente invención se administran preferiblemente por vía oral.

30 Puede hacerse uso, como composiciones sólidas para administración oral, de comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina dura, polvos o gránulos. En estas composiciones, el producto activo de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más diluyentes o adyuvantes inertes, tales como sacarosa, lactosa o almidón.

Estas composiciones pueden comprender sustancias diferentes de diluyentes, por ejemplo un lubricante, tal como estearato de magnesio, o un recubrimiento diseñado para liberación controlada

35 Pueden usarse, como composiciones para administración oral, soluciones que son farmacéuticamente aceptables, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes, tales como agua o parafina líquida. Estas composiciones también pueden comprender sustancias diferentes de diluyentes, por ejemplo productos humectantes, edulcorantes o aromatizantes.

40 Las composiciones para administración parenteral pueden ser emulsiones o soluciones estériles. Pueden usarse, como disolvente o vehículo, propilenglicol, un polietilenglicol, aceites vegetales, en particular aceite de oliva, o ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes, en particular agentes humectantes, isotonzantes, emulsionantes, dispersantes y estabilizantes. La esterilización puede realizarse de varias maneras, por ejemplo usando un filtro bacteriológico, mediante radiación o mediante calentamiento. También pueden prepararse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en el momento del uso en agua estéril o cualquier otro medio estéril inyectable.

45 Las composiciones para administración rectal son supositorios o cápsulas rectales que contienen, además del principio activo, excipientes tales como manteca de cacao, glicéridos semi-sintéticos o polietilenglicoles.

50 Las composiciones también pueden ser aerosoles. Para su uso en forma de aerosoles líquidos, las composiciones pueden ser soluciones estériles estables o composiciones sólidas disueltas en el momento del uso en agua estéril apirógena, en solución salina o cualquier otro vehículo farmacéuticamente aceptable. Para su uso en forma de aerosoles secos diseñados para ser inhalados directamente, el principio activo se divide finamente y se combina con

un diluyente o vehículo sólido soluble en agua, por ejemplo dextrano, manitol o lactosa.

En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica o una forma de dosificación unitaria. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria de la invención comprenden una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (por ejemplo, un compuesto de la invención, u otro agente profiláctico o terapéutico), y típicamente uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización específica y en este contexto, la expresión “farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora federal o estatal o enumerada en la *U.S. Pharmacopeia* [Farmacopea Estadounidense] u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término “vehículo” se refiere a un diluyente, adyuvante (por ejemplo, adyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente, o vehículo con el que el producto terapéutico es administrado. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y dextrosa acuosa y soluciones de glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los ejemplos vehículos farmacéuticos adecuados se describen en la obra “Remington's Pharmaceutical Sciences” de E. W. Martin.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación típicas comprenden uno o más excipientes. Los excipientes adecuados son bien conocidos por los especialistas en la técnica farmacéutica, y los ejemplos no limitantes de excipientes adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Si un excipiente particular es adecuado para su incorporación en una composición farmacéutica o forma de dosificación depende de diversos factores bien conocidos en la técnica incluyendo, aunque sin limitación, la manera en la que la forma de dosificación se administrará a un sujeto y los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. La composición o forma de dosificación unitaria, si se desea, también puede contener cantidades secundarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes reguladores del pH.

Las composiciones sin lactosa de la invención pueden comprender excipientes que se conocen bien en la técnica y se enumeran, por ejemplo, en la *U.S. Pharmacopia* (USP) SP (XXI)/NF (XVI). En general, las composiciones sin lactosa comprenden un ingrediente activo, un aglutinante/carga, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosificación sin lactosa ejemplares comprenden un ingrediente activo, celulosa microcristalina, almidón pre-gelatinizado, y estearato de magnesio.

Esta invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden ingredientes activos, dado que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, la adición de agua (por ejemplo, al 5%) es ampliamente aceptada en la técnica farmacéutica como un medio de simular almacenamiento de larga duración para determinar características tales como la vida en almacenamiento o la estabilidad de formulaciones a lo largo del tiempo. Véase, por ejemplo, Jens T. Carstensen, *Drug Stability: Principles & Practice*, 2d. Ed., Marcel Dekker, NY, NY, 1995, págs. 379-80. En efecto, el agua y el calor aceleran la descomposición de algunos compuestos. Por lo tanto, el efecto del agua sobre una formulación puede ser muy significativo dado que la condensación y/o la humedad se encuentran habitualmente durante la fabricación, el manejo, el envasado, el almacenamiento, el envío y el uso de formulaciones.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención pueden prepararse usando ingredientes anhidros o que contienen poca hidratación y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferiblemente anhidras si se espera un contacto sustancial con la hidratación y/o la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento.

Una composición farmacéutica anhidra debe prepararse y almacenarse de modo que su naturaleza anhidra se mantenga. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan preferiblemente usando materiales que se sabe que impiden la exposición al agua de modo que puedan incluirse en kits de formulación adecuados. Los ejemplos de envase adecuado incluyen, aunque no se limitan a, papel de aluminio herméticamente sellado, plásticos, recipientes de dosificación unitaria (por ejemplo, viales), envases de tipo blister y envases en tiras.

La invención abarca además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad a la cual un ingrediente activo se descompondrá. Dichos compuestos, que se denominan en este documento como “estabilizantes” incluyen, aunque no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, reguladores de pH o tampones de sales.

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria pueden asumir la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichas composiciones y formas de dosificación contendrán una cantidad profiláctica o terapéuticamente eficaz de un agente

profiláctico o terapéutico preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma para administración apropiada al sujeto. La formulación debe adecuarse al modo de administración. En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitaria son estériles y están en una forma adecuada para la administración a un sujeto, preferiblemente un sujeto animal, más preferiblemente un sujeto mamífero, y de la forma más preferible un sujeto ser humano.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía de administración pretendida. Los ejemplos de vías de administración incluyen, aunque no se limitan a, administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, subcutánea, oral, bucal, sublingual, por inhalación, intranasal, transdérmica, tópica, transmucosal, intra-tumoral, intra-sinovial y rectal, en una realización específica, la composición se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral, intranasal o tópica a seres humanos. En una realización, una composición farmacéutica se formula de acuerdo con procedimientos rutinarios para administración subcutánea a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, aunque no se limitan a: comprimidos; comprimidos oblongos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; trociscos; grageas; dispersiones; supositorios; pomadas; cataplasmas (emplastos); pastas; polvos; vendajes; cremas; apósitos; soluciones; parches; aerosoles (por ejemplo, pulverizados o inhaladores nasales); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para administración oral o mucosal a un sujeto, incluyendo suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones de agua en aceite líquido), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquida adecuadas para administración parenteral a un sujeto; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que pueden reconstituirse para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para administración parenteral a un sujeto.

La composición, forma y tipo de formas de dosificación de la invención variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación usada en el tratamiento inicial de infección vírica pueden contener mayores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación usada en el tratamiento de mantenimiento de la misma infección. Análogamente, una forma de dosificación parenteral puede contener menores cantidades de uno o más de los ingredientes activos que comprende, que una forma de dosificación oral usada para tratar la misma enfermedad o trastorno. Éstas y otras maneras en las cuales formas de dosificación específicas abarcadas por esta invención variará entre una y otra serán fácilmente evidentes para los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Generalmente, los ingredientes de composiciones de la invención se suministran por separado o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de un polvo liofilizado seco o concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o sobrecito que indica la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene agua o solución salina de grado farmacéutico estéril. Cuando la composición se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

Las formas de dosificación típicas de la invención comprenden un compuesto de la invención, o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo está dentro del intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, administrada como una única dosis una vez al día por la mañana pero preferiblemente como dosis divididas a lo largo del día tomadas con las comidas. Las formas de dosificación particulares de la invención tienen aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 1,0, 2,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 100, 200, 250, 500 ó 1000 mg de la ciclosporina activa.

4.2.4.1 Formas de dosificación oral

Las composiciones farmacéuticas de la invención que son adecuadas para administración oral pueden presentarse como formas de dosificación discretas, tales como, aunque no se limitan a, comprimidos (por ejemplo, comprimidos masticables), comprimidos oblongos, cápsulas y líquidos (por ejemplo, jarabes aromatizados). Dichas formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y pueden prepararse mediante métodos farmacéuticos bien conocidos por los especialistas en la técnica. Véase en general, la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, 18^a ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

En realizaciones preferidas, las formas de dosificación oral son sólidas y se preparan en condiciones anhidras con ingredientes anhidros, como se ha descrito en detalle en las secciones anteriores. Sin embargo, el alcance de la invención se extiende más allá de las formas de dosificación oral sólidas anhidras. Como tales, formas adicionales se describen en este documento.

Las formas de dosificación oral típicas de la invención se preparan combinando los ingredientes activos en una

mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con técnicas de formación de compuestos farmacéuticos convencionales. Los excipientes pueden asumir una gran variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral líquida o en aerosol incluyen, aunque no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación oral sólidas (por ejemplo, polvos, comprimidos, cápsulas y comprimidos oblongos) incluyen, aunque no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan las formas de dosificación oral más ventajosas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales. Dichas formas de dosificación pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos farmacéuticos, en general, las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se preparan mezclando de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación conformando el producto en la presentación deseada, en caso necesario.

Por ejemplo, un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo. Los comprimidos formados por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que pueden usarse en formas de dosificación oral de la invención incluyen, aunque no se limitan a, aglutinantes, cargas, disgregantes y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, aunque no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato sódico, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica) polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa (por ejemplo, N^o 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina, y sus mezclas.

Los ejemplos de cargas adecuadas para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento incluyen, aunque no se limitan a, talco, carbonato cálcico (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, y sus mezclas. El aglutinante o carga en composiciones farmacéuticas de la invención está típicamente presente en de aproximadamente el 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

Las formas adecuadas de celulosa microcristalina incluyen, aunque no se limitan a, los materiales comercializados como AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581, AVICEL PH 105 (disponibles de FMC Corporation, American Viscose Division, Avicel Sales, Marcus Hook, PA), y sus mezclas. Un aglutinante específico es una mezcla de celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa sódica comercializada como AVICEL RC 581. Los excipientes o aditivos anhidros o de baja humedad adecuados incluyen AVICEL PH 103TM y Starch 1500 LM.

Los disgregantes se usan en las composiciones de la invención para proporcionar comprimidos que se disgregan cuando se exponen a un entorno acuoso. Los comprimidos que contienen demasiado disgregante pueden disgregarse en almacenamiento, mientras que aquellos que contienen demasiado poco pueden no disgregarse a una velocidad deseada o en las condiciones deseadas. Por lo tanto, una cantidad suficiente de disgregante que no es demasiada ni demasiado poca para alterar negativamente la liberación de los ingredientes activos debe usarse para formar formas de dosificación oral sólidas de la invención. La cantidad de disgregante usada varía en base al tipo de formulación, y es fácilmente discernible por los especialistas en la técnica. Las composiciones farmacéuticas típicas comprenden de aproximadamente el 0,5 a aproximadamente el 15 por ciento en peso de disgregante, específicamente de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 5 por ciento en peso de disgregante.

Los disgregantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, aunque no se limitan a, agar agar, ácido algínico, carbonato cálcico, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, crospovidona, poliacrilina potásica, almidón glicolato sódico, almidón de patata o de tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas y sus mezclas.

Los lubricantes que pueden usarse en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, aunque no se limitan a, estearato cálcico, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerinas, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato sódico, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de semilla de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, y sus mezclas. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un aceite de sílice siloide (AEROSIL 200, fabricado por W.R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. De

Piano, TX), CAB O SIL (un producto de óxido de silicio pirógeno comercializado por Cabot Co. De Boston, MA), y sus mezclas. Si es que se usan, los lubricantes se usan típicamente en una cantidad de menos de aproximadamente el 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

4.2.5 Formas de dosificación de liberación retardada

5 Los ingredientes activos tales como los compuestos de la invención pueden administrarse mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de administración que son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a, los descritos en las Patentes de Estados Unidos N^o. 3845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 10 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566, cada una de las cuales se incorpora en este documento como referencia. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos de múltiples capas, micropartículas, liposomas, microsferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los especialistas en la técnica, incluyendo aquellas descritas en este 15 documento, pueden seleccionarse fácilmente para su uso con los ingredientes activos de la invención. La invención abarca, por lo tanto, formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral tales como, aunque no se limitan a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos que están adaptados para liberación controlada.

20 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos respecto a la conseguida con sus contrapartidas no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada de forma óptima en el tratamiento médico medical se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se está empleando para curar o controlar la afección en una mínima cantidad de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad prolongada del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y una mayor conformidad del sujeto. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tipo de aparición de acción u otras características, tales como los niveles en sangre 25 del fármaco, y pueden afectar, por lo tanto, a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

30 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce bruscamente el efecto terapéutico deseado, y para liberar de forma gradual y continua otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo de tiempo prolongado, para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una velocidad que reemplazará la cantidad de fármaco que está siendo metabolizado y excretado del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, aunque sin limitarse a, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

4.2.6 Formas de dosificación parenteral

35 Aunque se prefieren formas de dosificación oral anhidras, sólidas, la presente invención también proporciona formas de dosificación parenteral. Las formas de dosificación parenteral pueden administrarse a sujetos mediante diversas vías incluyendo, aunque sin limitarse a, subcutánea, intravenosa (incluyendo inyección en embolada), intramuscular e intraarterial. Dado que su administración evita típicamente las defensas naturales del sujeto contra los 40 contaminantes, las formas de dosificación parenteral son preferiblemente estériles o capaces de ser esterilizadas antes de la administración a un sujeto. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, aunque no se limitan a, soluciones listas para la inyección, productos deshidratados listos para disolverlos o suspenderlos en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección y emulsiones.

45 Los vehículos adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación parenteral de la invención son bien conocidos por los especialistas en la técnica. Los ejemplos incluyen, aunque no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, aunque sin limitarse a, inyección de cloruro sódico, inyección de Ringer, inyección de Dextrosa, inyección de Dextrosa y cloruro sódico, e inyección de Ringer lactato; vehículos miscibles en agua tales como, aunque sin limitarse a, alcohol etílico, polietilenglicol y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, aunque sin limitarse a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo y benzoato de bencilo.

50 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos descritos en este documento también pueden incorporarse en las formas de dosificación parenteral de la invención.

4.2.7 Formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal

55 Aunque se prefieren formas de dosificación oral anhidras, sólidas, la presente invención también proporciona formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal. Las formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal de la invención incluyen, aunque no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por un especialista en la técnica. Véase, por ejemplo, las obras Remington's Pharmaceutical Sciences, 16^a y 18^a eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4^a ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las

formas de dosificación adecuadas para tratar tejidos mucosales dentro de la cavidad bucal pueden formularse como enjuagues bucales o como geles orales. Además, las formas de dosificación transdérmica incluyen parches de “tipo depósito” o “tipo matriz”, que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

- 5 Los excipientes adecuados (por ejemplo, vehículos y diluyentes) y otros materiales que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosal abarcadas por esta invención son bien conocidos por los especialistas en la técnica farmacéutica, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada. Con este hecho en mente, los excipientes típicos incluyen, aunque no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano 1,3 diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y sus mezclas para formar lociones, tinturas, cremas, emulsiones, geles o pomadas, que no son tóxicas y son farmacéuticamente aceptables. Los hidratantes o humectantes también pueden añadirse a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación si se desea. Los ejemplos de dichos ingredientes adicionales se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, la obra Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).
- 10
- 15 Dependiendo del tejido específico a tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con, o después del tratamiento con ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar a administrar los ingredientes activos al tejido. Los potenciadores de la penetración adecuados incluyen, aunque no se limitan a: acetona; diversos alcoholes tales como etanol, oleilo, y tetrahidrofurilo; alquilsulfóxidos tales como dimetilsulfóxido; dimetilacetamida; dimetilformamida; polietilenglicol; pirrolidonas tales como polivinilpirrolidona; grados de Kollidon (Povidona, Polividona); urea; y diversos ésteres de azúcar solubles o insolubles en agua tales como Tween 80 (polisorbato 80) y Span 60 (monoestearato de sorbitán).
- 20

El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que la composición farmacéutica o forma de dosificación se aplica, también puede ajustarse para mejorar la administración de uno o más ingredientes activos. Análogamente, la polaridad de un vehículo disolvente, su fuerza iónica, o tonicidad pueden ajustarse para mejorar la administración. También pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o la lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar la administración. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o tensioactivo, y como agente potenciador de la administración o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

25

30

4.2.8 Dosificación y formas de dosificación unitaria

En terapéutica humana, el doctor determinará la posología que considere la más apropiada de acuerdo con un tratamiento preventivo o curativo y de acuerdo con la edad, el peso, la fase de la infección y otros factores específicos para el sujeto a tratar. Generalmente, las dosis son de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg al día para un adulto, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 250 mg al día o de aproximadamente 10 a 50 mg al día para un adulto. En algunas realizaciones, las dosis son de aproximadamente 5 a aproximadamente 400 mg al día y más preferiblemente de 25 a 200 mg al día por adulto. Las tasas de dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg al día también se prefieren.

35

En aspectos adicionales de la invención un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un alto índice terapéutico contra el virus de la hepatitis C puede usarse para tratar o prevenir infección por el virus de la hepatitis C en un sujeto. El índice terapéutico puede medirse de acuerdo con cualquier método conocido por los especialistas en la técnica, tal como el método descrito en los ejemplos a continuación. En algunas realizaciones, el índice terapéutico es la proporción de una concentración a la cual el compuesto es tóxico, con respecto a la concentración que es eficaz contra el virus de la hepatitis C. La toxicidad puede medirse mediante cualquier técnica conocida por los especialistas en la técnica incluyendo citotoxicidad (por ejemplo CI_{50} o CI_{90}) y dosis letal (por ejemplo DL_{50} o DL_{90}). Del mismo modo, las concentraciones eficaces pueden medirse mediante cualquier técnica conocida por los especialistas en la técnica incluyendo concentración eficaz (por ejemplo CE_{50} o CE_{90}) y dosis eficaz (por ejemplo DE_{50} o DE_{90}). Preferiblemente, mediciones similares se comparan en la proporción (por ejemplo CI_{50}/CE_{50} , CI_{90}/CE_{90} , DL_{50}/DE_{50} o DL_{90}/DE_{90}). En algunas realizaciones, el índice terapéutico puede ser de hasta 2,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 125,0, 150,0 o superior.

40

45

50

La cantidad del compuesto o composición de la invención que será eficaz en la prevención, el tratamiento, la gestión o la mejoría de un trastorno o uno o más síntomas del mismo variará con la naturaleza y la gravedad de la enfermedad o afección, y la vía mediante la cual se administra el ingrediente activo. La frecuencia y la dosificación también variarán de acuerdo con factores específicos para cada sujeto dependiendo de la terapia específica (por ejemplo, agentes terapéuticos o profilácticos) administrada, la gravedad del trastorno, enfermedad o afección, la vía de administración, así como la edad, el peso corporal, la respuesta y el historial médico pasado del sujeto. Las dosis eficaces pueden extrapolarse de curvas de respuesta a la dosis obtenidas de sistemas de ensayo de modelo in vitro o animal.

55

Las dosis ejemplares de una composición incluyen cantidades de miligramo o microgramo del compuesto activo por

kilogramo de peso del sujeto o de la muestra (por ejemplo, de aproximadamente 10 microgramos por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 25 miligramos por kilogramo, o de aproximadamente 100 microgramos por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo). Para composiciones de la invención, la dosificación administrada a un sujeto es típicamente de 0,140 mg/kg a 3 mg/kg del peso corporal del sujeto, en base al peso del compuesto activo. Preferiblemente, la dosificación administrada a un sujeto está entre 0,20 mg/kg y 2,00 mg/kg, o entre 0,30 mg/kg y 1,50 mg/kg del peso corporal del sujeto.

En general, el intervalo de dosis diaria recomendada de una composición de la invención para las afecciones descritas en este documento está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, administrada como una única dosis una vez al día o como dosis divididas a lo largo del día. En una realización, la dosis diaria se administra dos veces al día en dosis divididas a partes iguales. Específicamente, un intervalo de dosis diaria debe ser de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg al día, más específicamente, entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 150 mg al día, o aún más específicamente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 100 mg al día. Puede ser necesario usar dosificaciones del ingrediente activo fuera de los intervalos descritos en este documento en algunos casos, como será evidente para los especialistas en la técnica. Además, se observa que el facultativo o médico encargado del tratamiento sabrá cómo y cuándo interrumpir, ajustar, o finalizar la terapia junto con la respuesta del sujeto.

Diferentes cantidades terapéuticamente eficaces pueden ser aplicables para diferentes enfermedades y afecciones, como será fácilmente conocido por los especialistas en la técnica. Análogamente, cantidades suficientes para prevenir, gestionar, tratar o mejorar dichos trastornos, pero insuficientes para causar, o suficientes para reducir, efectos adversos asociados con la composición de la invención también son abarcadas por las cantidades de dosificación y programas de frecuencia de dosis descritos anteriormente. Además, cuando a un sujeto se le administran múltiples dosificaciones de una composición de la invención, no es necesario que todas las dosificaciones sean iguales. Por ejemplo, la dosificación administrada al sujeto puede aumentarse para mejorar el efecto profiláctico o terapéutico de la composición o puede rebajarse para reducir uno o más efectos secundarios que un sujeto particular esté experimentando.

En una realización específica, la dosificación de la composición de la invención o una composición de la invención, en base al peso del compuesto activo, administrada para prevenir, tratar, gestionar, o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es de 0,1 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 3 mg/kg, 4 mg/kg, 5 mg/kg, 6 mg/kg, 10 mg/kg, o 15 mg/kg o más del peso corporal de un sujeto. En otra realización, la dosificación de la composición de la invención o una composición de la invención administrada para prevenir, tratar, gestionar o mejorar un trastorno, o uno o más síntomas del mismo en un sujeto es una dosis unitaria de 0,1 mg a 200 mg, 0,1 mg a 100 mg, 0,1 mg a 50 mg, 0,1 mg a 25 mg, 0,1 mg a 20 mg, 0,1 mg a 15 mg, 0,1 mg a 10 mg, 0,1 mg a 7,5 mg, 0,1 mg a 5 mg, 0,1 mg a 2,5 mg, 0,25 mg a 20 mg, 0,25 a 15 mg, 0,25 a 12 mg, 0,25 a 10 mg, 0,25 mg a 7,5 mg, 0,25 mg a 5 mg, 0,5 mg a 2,5 mg, 1 mg a 20 mg, 1 mg a 15 mg, 1 mg a 12 mg, 1 mg a 10 mg, 1 mg a 7,5 mg, 1 mg a 5 mg, o 1 mg a 2,5 mg.

En algunas realizaciones, el tratamiento o la prevención pueden iniciarse con una o más dosis de carga de un compuesto o composición de la invención seguida de una o más dosis de mantenimiento. En dichas realizaciones, la dosis de carga puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 60 a aproximadamente 400 mg al día, o de aproximadamente 100 a aproximadamente 200 mg al día durante de un día a cinco semanas. La dosis de carga puede venir seguida por una o más dosis de mantenimiento. Cada dosis de mantenimiento puede ser, independientemente, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg al día, más específicamente, entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 150 mg al día, o aún más específicamente entre aproximadamente 25 y aproximadamente 80 mg al día. Las dosis de mantenimiento se administran preferiblemente diariamente y pueden administrarse como dosis únicas, o como dosis divididas.

En algunas realizaciones, una dosis de un compuesto o composición de la invención puede administrarse para conseguir una concentración en equilibrio del ingrediente activo en la sangre o el suero del sujeto. La concentración en equilibrio puede determinarse midiendo de acuerdo con técnicas disponibles para los especialistas en la técnica o puede basarse en las características físicas del sujeto tales como altura, peso y edad. En algunas realizaciones, una cantidad suficiente de un compuesto o composición de la invención se administra para conseguir una concentración en equilibrio en la sangre o el suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml. Pueden administrarse dosis de carga para conseguir concentraciones en sangre o suero de equilibrio de aproximadamente 1200 a aproximadamente 8000 ng/ml, o de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 ng/ml durante de uno cinco días. Pueden administrarse dosis de mantenimiento para conseguir una concentración en equilibrio en la sangre o el suero del sujeto de aproximadamente 300 a aproximadamente 4000 ng/ml, de aproximadamente 400 a aproximadamente 1600 ng/ml, o de aproximadamente 600 a aproximadamente 1200 ng/ml.

En algunas realizaciones, la administración de la misma composición de la invención puede repetirse y las administraciones pueden estar separadas por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses. En otras realizaciones, la administración del mismo agente profiláctico o terapéutico puede repetirse y la administración puede estar separada por al menos 1 día, 2 días, 3 días, 5 días, 10 días, 15 días, 30 días, 45 días, 2 meses, 75 días, 3 meses o 6 meses.

En algunos aspectos, la presente invención proporciona dosificaciones unitarias que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una forma adecuada para la administración. Dichas formas se han descrito en detalle anteriormente. En algunas realizaciones, la dosificación unitaria comprende de 1 a 1000 mg, de 5 a 250 mg o de 10 a 50 mg de ingrediente activo, en realizaciones particulares, las dosificaciones unitarias comprenden de aproximadamente 1, 5, 10, 25, 50, 100, 125, 250, 500 ó 1000 mg de ingrediente activo. Dichas dosificaciones unitarias pueden prepararse de acuerdo con técnicas familiares para los especialistas en la técnica.

4.3 Kits

La invención también proporciona kits para su uso en métodos de tratamiento o profilaxis de infección por VHC. Los kits pueden incluir un compuesto o composición farmacéutica de la invención e instrucciones que proporcionan información a un facultativo de asistencia sanitaria respecto al uso para prevenir o tratar una infección bacteriana. Las instrucciones pueden proporcionarse en forma impresa o en forma de un medio electrónico tales como un disco flexible, CD o DVD, o en forma de una dirección de página Web donde pueden obtenerse dichas instrucciones. Una dosis unitaria de un compuesto o composición de la invención puede incluir una dosificación de modo que, cuando se administra a un sujeto, un nivel en plasma terapéutica o profilácticamente eficaz del compuesto o composición pueda mantenerse en el sujeto durante al menos 1 día. En algunas realizaciones, un compuesto o composición de la invención puede incluirse como una composición farmacéutica acuosa estéril o composición de polvo seco (por ejemplo, liofilizado). En una realización, el compuesto es de acuerdo con la fórmula (I).

En algunas realizaciones, se proporciona un envase adecuado. Como se usa en este documento, "envase" se refiere a una matriz o material sólido usado habitualmente en un sistema capaz de mantener dentro de límites fijos a un compuesto o composición de la invención adecuada para la administración a un sujeto. Dichos materiales incluyen frascos de vidrio y plástico (por ejemplo, polietileno, polipropileno, y policarbonato), viales, papel, plástico, y envueltas laminadas de plástico-papel de aluminio y similares. Si se emplean técnicas de esterilización por haz de electrones, el envase debe tener una densidad lo suficientemente baja para permitir la esterilización del contenido.

Los kits de la invención también pueden comprender, además del compuesto o composición de la invención, otros compuestos o composiciones para su uso con el compuesto o composición como se describen en los métodos anteriores.

Los siguientes ejemplos ilustran la síntesis de derivados de ciclosporina representativos usados en la presente invención y los siguientes ejemplos de referencia ilustran la síntesis de intermedio en su preparación. Estos ejemplos no pretenden ser, ni deben interpretarse como, limitantes del alcance de la invención. Quedará claro que la invención puede ponerse en práctica de forma diferente a la descrita particularmente en este documento. Numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención son posibles en vista de las enseñanzas en este documento y, por lo tanto, están dentro del alcance de la invención.

5. Ejemplos

5.1 Ejemplo 1: 3-Metoxiciclosporina

Una solución de 3-(mercaptobenzotiazol-2-iltio)ciclosporina (0,4 g, 0,28 mmoles) y ácido alcanforsulfónico (0,7 g, 3 mmoles) en tetrahidrofurano seco y metanol seco se calentó a 50°C durante 2 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadieron bicarbonato sódico saturado, éter y agua. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron sequedad. La cromatografía repetida en gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y acetato de etilo produjo 120 mg de 3-metoxiciclosporina (compuesto A).

Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a 5,83 ppm (sarcosina H), 3,49 ppm (metoxi CH₃), 83,5 ppm (sarcosina C) y 58,7 ppm (metoxi CH₃).

5.2 Ejemplo 2: 3-(2-Aminoetoxi)ciclosporina

A una solución de 3-(N-Fmoc-2-aminoetoxi)ciclosporina (0,52 g, 0,35 mmoles) en dimetilformamida (16 ml) se le añadió piperidina (4 ml). La mezcla se agitó en nitrógeno durante 1,25 h. La mezcla resultante se diluyó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). La fase orgánica se lavó con agua (20 ml), salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El material resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice repetida eluyendo con un gradiente de metanol/acetato de etilo hasta el 100% de metanol produciendo 3-(2-aminoetoxi)ciclosporina (compuesto B) en forma de una goma blanca (130 mg). Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a 5,95 ppm (sarcosina H).

Formación de sal

El compuesto B (130 mg) se disolvió en diclorometano y se trató con una solución de ácido metanosulfónico (1 ml de solución 0,1 M en diclorometano); la agitación prosiguió durante 10 minutos. El disolvente se evaporó y el residuo se trituró con éter dietílico para dar un sólido blanco (120 mg).

5.3 Ejemplo 3: 3-(2-dimetilaminoetoxi)ciclosporina

Una solución de 3-(2-aminoetoxi)ciclosporina (0,375 g, 0,3 mmoles), formalina (0,8 mmoles) y ácido fórmico (1,33 mmoles) en 1,4-dioxano se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna repetida sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de metanol/diclorometano hasta el 100% de metanol para dar 3-(2-dimetilaminoetoxi)ciclosporina (compuesto C, 230 mg).

Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a 6,01 ppm (sarcosina H) y 82,6 ppm (sarcosina C).

Formación de sal

A la solución del compuesto C (194 mg) en éter terc-butilmetílico y metanol se le añadió una solución de ácido clorhídrico (2 ml de solución 2,0 M en éter). La mezcla resultante se agitó durante 1 h y a continuación los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró con éter para dar un sólido amarillo pálido (154 mg).

5.4 Ejemplo 4: 3-Metoxi-4-(gamma-hidroxi metilleucin)-ciclosporina*3-Metoxi-4-(gamma-hidroxi metilleucin)-ciclosporina:*

A una solución de 1,4-di-acetil-3-metoxi-4-(gamma-hidroxi metilleucin)-ciclosporina (275 mg) en metanol (15 ml) se le añadió el 25% en peso de metóxido sódico en metanol (0,12 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h en nitrógeno. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con cloruro de amonio saturado (30 ml), salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó usando cromatografía de líquidos preparativa para dar 33 mg del compuesto del título (compuesto T).

Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a (ppm) 5,80 (singlete, sarcosina H), y cuatro señales de doblete de NH a 7,14, 7,39, 7,69 y 7,96. LCMS (ESI): calculado para C₆₃H₁₁₃N₁₁O₁₄: 1247, descubierto 1248,5 (M + H)⁺.

5.5 Ejemplos 5-13: 3-Éter ciclosporinas

Los siguientes compuestos de fórmula (I) anterior en los que A es un resto de fórmula (IIa) anterior, B es etilo, X es oxígeno y R² es isobutilo también se prepararon procediendo de manera similar a la descrita en el ejemplo especificado o ejemplo de referencia para cada producto:

Compuesto	R ¹	Ejemplo del Método	Masa Molecular M+H (m/z)	¹ H-RMN Resonancia de Sarcosina (ppm)
D	CH(CH ₃) ₂	1	1260,5	6,09
E	CH ₂ CH(Et) ₂	1	1302,7	5,87
F	CH ₂ C(CH ₃) ₃	1	1288,7	5,89
G	CH ₂ CH ₂ OH	1	1262,6	6,02
H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	1276,6	5,94
I	CH ₂ CH ₂ NHMe	2	1275,6	5,96
J	CH ₂ CH ₂ NMe(Pr-i)	1	1317,7	5,97
K	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₅	1	1329,7	6,02
L	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	1	1317,6	6,06
M	CH ₂ CH ₃	Ejemplo de referencia 1	1246,6	5,83
U	CH ₂ CH=CH ₂	5	1274,6	5,92
V	CH ₂ CH ₃	5	1262,6	5,89
W	CH(CH ₃) ₂	5	1276,6	6,00
X	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	5	1292,6	6,01
Y	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OCH	5	1306,6	5,88

Ejemplo 14: 3-(2-Metoxietilitio)-4-(gamma-hidroxi metilleucin)ciclosporina

Amoniaco líquido (30 ml) se condensó en un matraz en nitrógeno. Amida sódica (1,0 g) se añadió seguida de una solución de 4-(gamma-hidroxi metilleucin)-ciclosporina (1,22 g, 1,0 mmoles) en éter terc-butilmetílico (20 ml). La mezcla se agitó a -35°C durante 90 minutos. Se añadió disulfuro de 2-Metoxietilo (5,9 g) y la agitación continuó durante otras 2 h a -35°C. Se añadió cloruro de amonio sólido (1,5 g) y la mezcla se agitó a -33°C durante 10 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter terc-butilmetílico, se lavó con

agua, salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo/heptano y a continuación metanol/acetato de etilo, para dar 500 mg de 3-(2-metoxietiltilio)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina (compuesto N). Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a (ppm): 5,97 (singlete, sarcosina H), y cuatro señales de doblete de NH a 7,14, 7,47, 7,62, y 7,92. LCMS (ES): calculado para $C_{65}H_{117}N_{11}O_{14}S$: 1307, descubierto 1308,6 (M + H)⁺.

5.7 Ejemplos 15-19: 3-Tioéter ciclosporinas

Los siguientes compuestos de fórmula (I) anterior en los que A es un resto de fórmula (IIa) anterior, B es etilo y X es azufre también se prepararon procediendo de una manera similar a la descrita en el ejemplo especificado o ejemplo de referencia para cada producto:

Compuesto	R ¹	R ²	Ejemplo del Método	Masa Molecular M+H (m/z)	¹ H-RMN Resonancia de Sarcosina (ppm)
O	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	2-hidroxiisobutilo	15	1321,7	6,00
P	CH ₂ CH ₃	Isobutilo	Ejemplo de referencia 1	1262,6	5,85
Q	CH ₂ CH=CH ₂	Isobutilo	Ejemplo de referencia 1	1274,6	5,79
R	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	Isobutilo	15	1292,6	5,98
S	CH ₃	2-hidroxiisobutilo	15	1264,6	5,73

5.8 Ejemplo de referencia 1: 3-(Mercaptobenzotiazol-2-iltio)ciclosporina

A una solución de diisopropilamida de litio (LDA) (10,0 mmoles) en tetrahydrofurano seco a -70°C en una atmósfera inerte se le añadió gota a gota, una solución de ciclosporina A (1,2 g, 1,0 mmoles) en tetrahydrofurano seco, la agitación prosiguió a -70°C durante 1 h, después de ese tiempo disulfuro de bis-benzotiazol sólido (5 g, 15 mmoles) se añadió de una sola vez. La suspensión resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. La mezcla se filtró y el filtrado se trató con agua y se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. La goma marrón resultante (3,3 g) se purificó mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo isohexano para dar 3-(mercaptobenzotiazol-2-iltio)ciclosporina en forma de un sólido beige (0,33 g). Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a 6,98 ppm (sarcosina H).

5.9 Ejemplo de referencia 2: 3-(N-Fmoc-2-aminoetoxi)-ciclosporina

A una solución de 3-(mercaptobenzotiazol-2-iltio)ciclosporina (0,7 g, 0,5 mmoles) en tetrahydrofurano seco se le añadió ácido alcanforsulfónico (0,175 g, 0,75 mmoles) y éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido (2-Hidroxi-etil)-carbámico (1,7 g, 6 mmoles), la solución resultante se calentó a 50°C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (25 ml). La solución se lavó con sulfato sódico saturado (20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/diclorometano produciendo 3-(N-Fmoc-2-aminoetoxi)ciclosporina en forma de una goma (0,52 g). Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a 5,9 ppm (sarcosina H).

5.10 Ejemplo de referencia 3: éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico

A una mezcla agitada de etanolamina (0,49 g, 8 mmoles), tetrahydrofurano, agua y bicarbonato sódico (1,5 g, 18 mmoles) a 6°C, se le añadió una solución de 9-fluorenilmetilcloroformiato (2,27 g, 8,8 mmoles) en tetrahydrofurano de una vez, la agitación prosiguió durante 1 h dejando calentar a la mezcla a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro se filtraron y se evaporaron hasta un producto en bruto. El producto en bruto se recrystalizó a partir de diclorometano para dar éster 9H-fluoren-9-ilmetilico del ácido (2-hidroxi-etil)-carbámico en forma de un sólido blanco (1,2 g).

5.11 Ejemplo de referencia 4: 1,4-Di-acetil-3-metoxi-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina

A una solución de 1,3,4-Tri-acetil-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina (295 mg) en metanol (5 ml) se le añadió ácido alcanforsulfónico (55 mg); la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 5 h en nitrógeno. El metanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (30 ml), salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, se obtuvieron 275 mg del compuesto del título y se usaron para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a (ppm) 1,92 (singlete, OAc), 2,00 (singlete, OAc), 5,71 ppm (singlete, sarcosina H), y cuatro señales de doblete de NH 7,33, 7,43, 8,03 y 8,51. LCMS (ESI): calculado para $C_{63}H_{113}N_{11}O_{14}$: 1331, descubierto 1332,6 (M + H)⁺.

5.12 Ejemplo de referencia 5: 1,3,4-Tri-acetil-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina:

5 A una solución de 1,4-di-acetil-3-feniltio-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina (389 mg) en ácido acético glacial (8 ml) se le añadió acetato mercúrico (389 mg) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 3 h en nitrógeno. El ácido acético se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico saturado (30 ml), salmuera (30 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo/heptano (30:70), a continuación metanol/acetato de etilo (0,2/100), para dar 280 mg del compuesto del título.

5.13 Ejemplo de referencia 6: 1,4-Di-acetil-3-feniltio-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina

10 A una solución de 3-feniltio-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina (550 mg) en diclorometano seco (10 ml) se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (310 mg), trietilamina (0,35 ml), y anhídrido acético (0,16 ml) en este orden y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 h en nitrógeno. Esto se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con agua (50 ml), HCl 1,0 N (50 ml), bicarbonato sódico saturado (50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente y el secado al vacío, se obtuvieron 389 mg del compuesto del título.

15 Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a (ppm): 2,00 (3H, singlete, OAc), 2,04 (3H, singlete, OAc), 6,11 (1 H, singlete, sarcosina H), 7,20-7,37 (6H, multiplete, NH y fenilo), y tres señales de doblete de NH 7,44, 8,03 y 8,52.

5.14 Ejemplo de referencia 7: 3-Feniltio-4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina

20 Amoníaco líquido (30 ml) se condensó en un matraz en nitrógeno. Se añadió amida sódica (1,0 g) seguida de una solución de 4-(gamma-hidroximetilleucin)-ciclosporina (1,22 g, 1,0 mmoles) en éter terc-butilmetílico (15 ml). La mezcla se agitó a -35°C durante 90 min. A continuación, se añadió una solución de disulfuro de difenilo (4,4 g, 20 mmoles) en éter terc-butilmetílico (15 ml) y la agitación prosiguió durante otras 2 h a -35°C. Se añadió cloruro de amonio sólido (1,5 g) y la mezcla se agitó a -33°C durante 10 minutos. Después de calentar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter terc-butilmetílico (50 ml), se lavó con agua (50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato sódico anhidro. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purificó usando cromatografía en columna en gel de sílice, eluyendo primero con acetato de etilo/heptano (30:70), a continuación metanol/acetato de etilo (0,2:100), para dar 550 mg del compuesto del título.

Las señales de RMN para este compuesto en deuterocloroformo están a (ppm) 6,12 (1 H, singlete, sarcosina H), 7,33 (5H, multiplete, Ph), y cuatro señales de doblete de NH, 7,14, 7,39, 7,65 y 7,96.

5.15 Ejemplo 20: Sales de [(R)-2(N,N-dimetilamino)etiltio-Sar]3[4'-hidroxi-MeLeu]4 ciclosporina (compuesto O)

El presente ejemplo demuestra sales farmacéuticamente aceptables de la invención que muestran solubilidad ventajosa para su uso en los métodos de la invención.

35 [(R)-2-(N,N-Dimetilamino)etiltio-Sar]3 [4'-hidroxi-MeLeu]4 ciclosporina A (1,0 g) se disolvió en 10 ml de éter etílico. El ácido correspondiente (1,0 equiv) se añadió y se agitó a 25°C durante 2 h. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter frío, se secó al vacío y se analizó. En los ejemplos las sales de acetato y propionato se añadieron 10 ml de heptano a la solución de éter para promover la precipitación. La solubilidad de cada sal en tampón biológico, concretamente solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (PBS), se determinó usando valoración turbidimétrica (Schote, et al, 2002. J Pharm Sciences 91(3): 856). El tampón de pH 7,2 tiene concentraciones fisiológicas de calcio, magnesio, sodio, potasio, fosfato y cloruro. La solubilidad de ciclosporina en PBS es de 0,015 a 0,020 mM, mientras que las sales son solubles en el intervalo de 0,45 a 0,65 mM. Se prepararon las siguientes sales del compuesto O:

Sal	Punto de fusión (°C)	1H-RMN Resonancia de Sarcosina (ppm)	Solubilidad en PBS mM
Fosfato	167-169	5,84	0,534
Citrato	148-150	5,91	0,532
Acetato	117-119	5,92	0,612
HCl	175-178	5,81	0,497
Metanosulfonato	150-155	5,82	0,537
Propionato	110-112	5,95	0,522

5.16 Ejemplo 21: Actividad del VHC

45 El presente ejemplo demuestra que los compuestos de la invención son eficaces contra la infección por VHC. Además, el presente ejemplo demuestra que los compuestos de la invención muestran una eficacia o citotoxicidad

ventajosa, o ambas en comparación con ciclosporina A.

Los compuestos de la presente invención (como sales preparadas como se describe en los Ejemplos 1 a 21) se ensayaron en busca de actividad contra el VHC usando los métodos adaptados a partir de los descritos por Kriger et al, 2001, Journal of Virology, 75: 4614-4624, Pietschmann et al, 2002, Journal of Virology 76: 4008-4021, y usando construcciones de ARN del VHC como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 6.630.343. Los contenidos de estas referencias se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

Los compuestos se examinaron en la línea celular de hepatoma humano ET (lub ubi neo/ET), un replicón de ARN del VHC que contenía un informador de luciferasa (LUC) estable. El replicón de ARN del VHC ET contiene el extremo 5' de VHC (con el sitio de entrada al ribosoma interno (IRES) del VHC y los primeros pocos aminoácidos de la proteína central del VHC) que controla la producción de una proteína de fusión de luciferasa de luciérnaga (LUC), ubiquitina, y neomicina fosfotransferasa (NeoR). La escisión de ubiquitina libera las proteínas LUC y NeoR. El elemento EMCV IRES controla la traducción de las proteínas estructurales del VHC NS3-NS5. La proteína NS3 escinde la poliproteína de VHC para liberar las proteínas maduras NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B que se requieren para la replicación del VHC. En el extremo 3' del replicón está la auténtica NTR 3' del VHC. La actividad del informador LUC es directamente proporcional a los niveles de replicación del VHC y compuestos antivirales de control positivos producen una respuesta antiviral reproducible usando el criterio de valoración de LUC.

Los compuestos se disolvieron en DMSO a cinco concentraciones semi-log cada uno, que variaban entre 0,02 y 2,0 µM, 0,03 y 3 µM, 2,0 y 20 µM, o 1 y 100 µM. Los cultivos subconfluentes de la línea ET se sembraron en placas de 96 pocillos dedicadas para el análisis de las cantidades celulares (citotoxicidad) o actividad antiviral y al día siguiente los compuestos se añadieron a los pocillos apropiados. Las células se procesaron 72 h más tarde cuando las células seguían siendo subconfluentes. La actividad antiviral se expresaba como CE₅₀ y CE₉₀, la concentración eficaz del compuesto que reducía la replicación viral en un 50% y un 90%, respectivamente. Los valores de CE₅₀ y CE₉₀ del compuesto se obtuvieron a partir de los niveles de ARN del VHC evaluados como actividad de LUC derivada del replicón de ARN del VHC. La citotoxicidad se expresó como CI₅₀ y CI₉₀, la concentración del compuesto que inhibía la viabilidad celular en un 50% y un 90%, respectivamente. Los valores de CI₅₀ y CI₉₀ del compuesto se calcularon usando un ensayo colorimétrico como indicación de la cantidad de células y la citotoxicidad. La actividad del informador de LUC es directamente proporcional a los niveles de ARN del VHC en la línea celular humana. El ensayo de replicón del VHC se validó en experimentos paralelos usando interferón-alfa-2b como control positivo. La ciclosporina también se ensayó como comparación. Los compuestos de la invención inhiben fuertemente la replicación del VHC en células hepáticas humanas en mayor medida que la ciclosporina. Además, cuando se considera el nivel de citotoxicidad, muchos de los compuestos de esta invención muestran un margen de seguridad más amplio (por ejemplo, citotoxicidad CI₅₀ frente a CE₅₀ antiviral) que la ciclosporina.

Los resultados fueron los siguientes (a menos que se indique otra cosa todos los valores se expresan en nM), "N/D" significa que los datos no se determinaron.

35

Compuesto	CE50 de actividad del VHC	CE90	Citotoxicidad CI50	CI90
A	60	220	2330	>3000
B	1180	2720	6310	20310
C	180	640	>3000	>3000
D	290	1320	17200	>20000
E	20001	N/D	15600	N/D
F	17000	N/D	>20000	N/D
G	<200	570	10300	>20000
H	<200	370	>20000	>20000
I	1010	1870	2830	17350
J	150	530	8201	19600
K	260	590	5500	17800
L	280	1250	11500	>20000
M	3350	6111	>20000	>20000
N	<200	<200	>20000	>20000
O	122	300	13440	>20000
P	230	580	6150	>20000
Q	210	620	18880	>20000
R	310	590	11100	>20000
S	40	160	>2000	>2000
T	80	410	>2000	>2000
U	90	450	>2000	>2000
V	360	1200	>2000	>2000
W	130	510	>2000	>2000

(continuación)

X	480	1500	>2000	>2000
Y	300	950	>2000	>2000
Sales del compuesto O				
fosfato	130	470	>2000	>2000
citrato	110	410	>2000	>2000
acetato	100	300	>2000	>2000
clorhidrato	110	380	>2000	>2000
MeSO ₂	160	500	>2000	>2000
propionato	100	320	>2000	>2000
Ciclosporina	400	1420	5780	19403

5.17 Ejemplo 22: Unión a ciclofilina y actividad del VHC

5 El presente ejemplo proporciona métodos adicionales para evaluar la eficacia de compuestos de la invención para tratar o prevenir la infección por VHC en un sujeto que lo necesita.

Se ha demostrado que algunas ciclosporinas son eficaces en el tratamiento o la prevención de infección por VHC a través de la unión de la ciclosporina a ciclofilina B (CyPB). Véase los documentos Watashi et al, 2005, Molecular Cell 19: 111-122; Nakagawa et al, 2005 Gastroenterology 129(3): 1031-41, cuyo contenido se incorpora por la presente como referencia en su totalidad. Aunque sin pretender quedar vinculados a ninguna teoría de operación particular, se cree que la ciclofilina B es crítica para la replicación eficaz del genoma del VHC. La ciclosporina A y los derivados de ciclosporina que inhiben a ciclofilina B pueden reducir de forma dramática la replicación del VHC en ensayos convencionales.

15 Por consiguiente, los compuestos de la presente invención han mostrado ser eficaces para el tratamiento o la prevención de la infección por VHC mediante evaluación de su unión a o modulación de ciclofilina, por ejemplo ciclofilina B. La modulación de ciclofilina mediante un compuesto de esta invención se mide de acuerdo con técnicas convencionales, por ejemplo, las descritas en los documentos Watashi et al., 2005, las descritas en Nakagawa et al, 2005, o las descritas en Billich et al, J. Virol. 69: 2451-2461, cuyos contenidos se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

5.18 Ejemplo 23: Actividad del VIH

20 Los compuestos de la presente invención se ensayaron en busca de actividad anti-retroviral contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) usando infección de la línea celular T-linfoblastoide humana, CEM-SS, con la cepa de VIH VIH-IIIIB (Weislow et al, 1989, J. Natl. Cancer Inst. 81: 577- 586). En este ensayo de citoprotección MTS, cada experimento incluía pocillos de control celular (células solamente), pocillos de control de virus (células más virus), pocillos de toxicidad de fármacos (células más fármaco solamente), pocillos de control colorimétrico de fármacos (fármacos solamente) así como pocillos experimentales (fármaco más células más virus). Los compuestos se disolvieron en primer lugar en DMSO y se ensayaron usando seis diluciones semi-log, comenzando con una alta concentración de 20 o 2 μ M. Se añadió VIH-1RF a cada pocillo en un volumen de 50 μ l, la cantidad de virus se determinó para dar aproximadamente el 90% de destrucción celular a los 6 días después de la infección. Una vez finalizado el ensayo, las placas de ensayo se tiñeron con el tinte a base de tetrazolio MTS (CellTiter 96 Reagent, Promega) para determinar la viabilidad celular y cuantificar la toxicidad del compuesto. El MTS es metabolizado por las enzimas mitocondriales de células metabólicamente activas para dar un producto de formazan soluble, proporcionando un análisis cuantitativo de la viabilidad celular y la citotoxicidad del compuesto. El ensayo se validó en experimentos paralelos usando Zidovudina (3'-azido-3'-desoxitimidina o AZT) como control positivo. El ensayo incluía determinaciones de la CE₅₀ del compuesto (concentración que inhibe la replicación del virus en un 50%), la CI₅₀ (concentración que da como resultado la inhibición del 50% del crecimiento celular) y el índice de selectividad (CI₅₀/CE₅₀).

Los resultados para los compuestos seleccionados fueron los siguientes (a menos que se indique otra cosa todos los valores se expresan en nM).

	Actividad de VIH	Citotoxicidad	Índice de selectividad
Compuesto	CE ₅₀	CI ₅₀	CI ₅₀ /CE ₅₀
D	1360	>20000	>15
H	1380	13300	10
L	1930	19500	10
N	350	20000	57
O	60	20000	333
P	160	6150	38
Q	230	18880	82
R	500	17300	35
S	90	14000	156
T	60	18000	300
U	110	13400	122
V	440	>20000	>45
W	680	>20000	>29
X	1000	>20000	>20
Y	520	>20000	>38

5.19 Ejemplo 24: Formas de dosificación oral

5 Uno o más de los compuestos de la invención pueden formularse como una cápsula. Dicha cápsula puede comprender de 10 a 200 mg del compuesto y uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, lactosa, almidón glicolato sódico, crospovidona, povidona, hidroxipropilcelulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicio. La composición resultante puede encapsularse con una o más composiciones de encapsulación convencionales tales como gelatina o un plastificante.

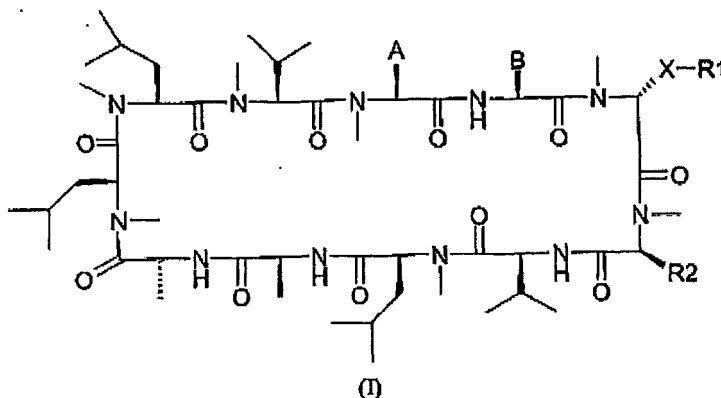
10 Uno o más de los compuestos de la invención pueden formularse como una sal en un jarabe o elixir. El compuesto o compuestos pueden estar a una concentración total de 5 a 50 mg/ml. El jarabe o elixir puede comprender además polietilenglicol, propilenglicol, mezclas de polietilenglicol, PEG 400, un copolímero de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poloxamer 407), polisorbato 20, etanol, un azúcar, ácido cítrico y/o aromatizante.

15 Todas las publicaciones o solicitudes de patente mencionadas en esta memoria descriptiva se incorporan en este documento como referencia como si cada publicación individual o solicitud de patente estuvieran específica e individualmente indicadas para incorporarse como referencia. Aunque la invención se ha descrito en términos de diversas realizaciones preferidas, el especialista en la técnica apreciará que pueden realizarse diversas modificaciones, sustituciones, omisiones y cambios sin alejarse del espíritu de la misma. Por consiguiente, se pretende que el alcance de la presente invención esté limitado solamente por el alcance de las siguientes reivindicaciones, incluyendo sus equivalentes.

20

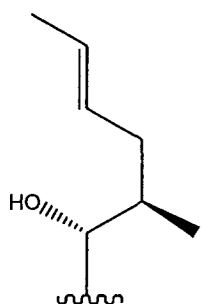
REIVINDICACIONES

1. Un derivado de ciclosporina de fórmula general (I):

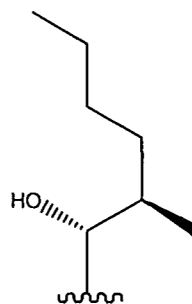


5 en la que:

A es un resto de fórmula (IIa) o (IIb):



(IIa)



(IIb)

10

B es etilo, 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo
R¹ es:

15

alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R³ que pueden ser iguales o diferentes; alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino; alquino de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino;

20

cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por uno o más grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, amino, monoalquilamino y dialquilamino;
alcoxicarbonilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

25

R² es isobutilo o 2-hidroxisobutilo;

X es -S(O)_n- u oxígeno;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxicarbonilo, -NR⁴R⁵ y -NR⁶(CH₂)_mNR⁴R⁵;

cada R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente:

hidrógeno;

alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

alqueno o alquino de cadena lineal o ramificada que comprende de dos a cuatro átomos de carbono;
 cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de cadena
 lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;
 fenilo sustituido opcionalmente por de uno a cinco grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados
 entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, alquilamino y dialquilamino;
 un anillo heterocíclico que puede estar saturado o insaturado que contiene cinco o seis átomos en el anillo y
 de uno a tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, azufre y
 oxígeno;
 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o
 insaturado que contiene de cuatro a seis átomos en el anillo, anillo que puede contener opcionalmente otro
 heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido
 opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo
 que consiste en alquilo, fenilo y bencilo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;
 R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxycarbonilo y -NR⁸R⁹;
 R⁸ y R⁹ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo de cadena lineal o
 ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;
 n es cero, uno o dos; y
 m es un número entero de dos a cuatro;
 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o
 prevención de una infección por el virus de la hepatitis C.

2. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de
 tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 1, en el que A
 es un resto de fórmula (IIa) y B es etilo.

3. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, para su uso en un procedimiento
 de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el
 que R¹ es 2-aminoetilo, 2-aminopropilo, 2-monoalquilaminoetilo, 2-monoalquilaminopropilo, 2-dialquilaminoetilo
 2-dialquilaminopropilo, 2-monocicloalquilaminoetilo, 2-monocicloalquilaminopropilo o 2-dicicloalquilaminoetilo, en el
 que alquilo es una cadena lineal o ramificada que contiene de uno a cuatro átomos de carbono, y cicloalquilo
 contiene de tres a seis átomos de carbono.

4. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su
 uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con
 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X es oxígeno o azufre.

5. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 4, para su uso en un procedimiento de
 tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 4, en el que X
 es azufre.

6. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 5, para su uso en un procedimiento de
 tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R¹
 se selecciona entre el grupo que consiste en dimetilaminoetilo, dietilaminoetilo, metil-terc-butilaminoetilo y etil-terc-
 butilaminoetilo.

7. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de
 tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el
 derivado de ciclosporina de fórmula (I) es:

3-metoxiciclosporina
 3-(2-aminoetoxi)ciclosporina;
 3-(2-N,N-dimetilaminoetoxi)ciclosporina;
 3-(isopropoxi)ciclosporina;
 3-[2-(N-metilamino)etoxi]ciclosporina;
 3-etoxiciclosporina;
 3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltilio-Sar]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;

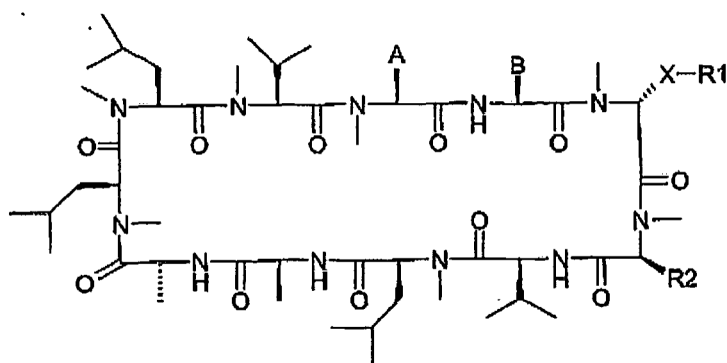
8. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de
 tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el
 derivado de ciclosporina de fórmula (I) es:

3-(2-etilbutoxi)ciclosporina;
 3-(2,2-dimetilpropoxi)ciclosporina;
 3-(2-hidroxietoxi)ciclosporina;
 3-(3-hidroxipropoxi)ciclosporina;
 3-[2-(N-metil-N-isopropilamino)etoxi]ciclosporina;

- 3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]ciclosporina;
- 3-[2-(N-morfolin)etoxi]ciclosporina;
- 3-etiltiociclosporina;
- 3-propeniltiociclosporina;
- 5 3-(metiltio)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;
- 3-(metoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;
- 3-(prop-2-en-1-oxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;
- 3-(isopropoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina; o
- 3-(etoxi)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;

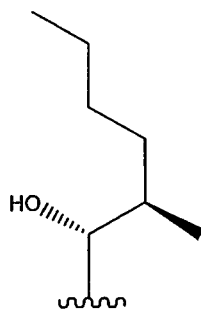
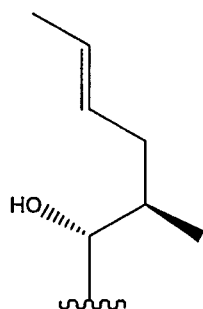
10 9. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el derivado de ciclosporina, sal o solvato es 3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etiltio-Sar]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10. Un derivado de ciclosporina de fórmula general:



15 en la que:

A es un resto de fórmula (IIa) o (IIb):



20 B es etilo; 1-hidroxietilo, isopropilo o n-propilo
R¹ es:

alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por un grupo R³; o alqueno de cadena lineal o ramificada que contiene de dos a cuatro átomos de carbono;

R² es isobutilo o 2-hidroxiisobutilo;

X es -S(O)_n- u oxígeno;

25 R³ es hidroxilo, -NR⁴R⁵ o metoxi;

cada R⁴ y R⁵, que pueden ser iguales o diferentes, es independientemente:

hidrógeno;

alquilo de cadena lineal o ramificada que comprende de uno a seis átomos de carbono, sustituido opcionalmente por uno o más grupos R⁷ que pueden ser iguales o diferentes;

30 alqueno o alquino de cadena lineal o ramificada que comprende de dos a cuatro átomos de carbono;

cicloalquilo que contiene de tres a seis átomos de carbono sustituido opcionalmente por alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;

fenilo sustituido opcionalmente por de uno a cinco grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados

- entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi, alcoxycarbonilo, amino, N-alquilamino y dialquilamino; un anillo heterocíclico que puede estar saturado o insaturado que contiene cinco o seis átomos en el anillo y de uno a tres heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre nitrógeno, azufre y oxígeno;
- 5 o R⁴ y R⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico saturado o insaturado que contiene de cuatro a seis átomos en el anillo, anillo que puede contener opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y puede estar sustituido opcionalmente por de uno a cuatro grupos que pueden ser iguales o diferentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, fenilo y bencilo;
- 10 R⁶ es hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono; R⁷ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, carbonilo, alcoxycarbonilo y -NR⁸R⁹; R⁸ y R⁹ que pueden ser iguales o diferentes, representan cada uno hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a seis átomos de carbono;
- 15 n es cero, uno o dos; y m es un número entero de dos a cuatro; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por el virus de la hepatitis C.

11. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con la reivindicación 10, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 10, en el que el derivado de ciclosporina es:

3-(2-metoxietiltio)-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;
 3-[(2-metoxi)etiltio]ciclosporina;
 3-[2-(metoxi)etoxi]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina; o
 3-[3-(metoxi)propoxi]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;

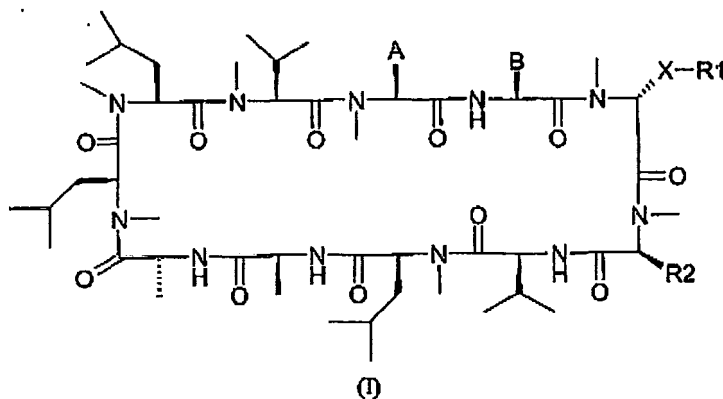
12. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento implica administrar el derivado de ciclosporina por vía oral.

13. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento implica administrar el derivado de ciclosporina en una cantidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg al día o de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg al día.

14. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento implica administrar el derivado de ciclosporina a un sujeto que no responde al tratamiento con interferón.

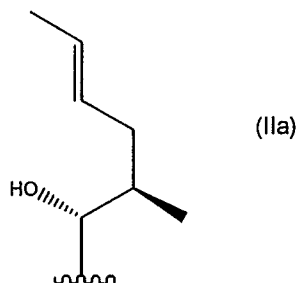
15. Un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el procedimiento implica administrar el derivado de ciclosporina a un sujeto que está co-infectado con VIH.

16. Un compuesto de fórmula general (I):



en la que:

A es un resto de fórmula (IIa)



- 5 B es etilo;
 R^1 es metilo
 R^2 es 2-hidroxiisobutilo; y
X es oxígeno
que es 3-metoxi-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina;
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 17. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en combinación con uno o más vehículos compatibles y farmacéuticamente aceptables.
- 15 18. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
19. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos diferentes, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 20 20. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de ciclosporina, sal o solvato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y otro agente anti-VHC, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11.
- 25 21. Una composición farmacéutica que comprende 3-[(R)-2-(N,N-dimetilamino)etilio-Sar]-4-(gamma-hidroximetilleucin)ciclosporina y uno o más agentes profilácticos o terapéuticos diferentes, para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C.
22. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, 20 ó 21 para su uso en un procedimiento de tratamiento o prevención de una infección por virus de la hepatitis C de acuerdo con la reivindicación 19, 20 ó 21, que comprende además uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.