

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 588**

51 Int. Cl.:
C07D 473/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **08019325 .3**
96 Fecha de presentación: **05.11.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2184286**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.05.2010**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de pro-fármacos de acyclovir**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.06.2012

73 Titular/es:
**COGNIS IP MANAGEMENT GMBH
HENKELSTR. 67
40589 DÜSSELDORF, DE y
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

72 Inventor/es:
**Bigorra Llosas, Joaquin;
Valls, Ramon;
Raya, Javier;
Fabry, Bernd;
De Regil-Hernandez, Ruben;
Rodriguez-Bayon, Amalia y
Sinisterra, Jose-Vicent**

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 382 588 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).

DESCRIPCION

Procedimiento para la preparación de pro-fármacos de acyclovir

Campo de la invención

5 La presente invención está relacionada con el campo de productos farmacéuticos y se refiere a un nuevo método para la preparación de pro-fármacos de acyclovir, empleando disolventes verdes.

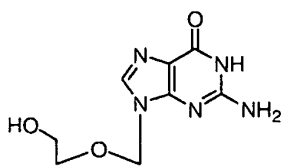
Antecedentes de la invención

10 En función del portal de entrada los virus Herpes se clasifican en neurotróficos (la infección en el cuerpo humano es a través del sistema nervioso) y linfotróficos (la infección es a través del sistema linfático). Los virus Herpes simplex (tipo 1 y 2: HSV-1 y HSV-2) y Varicella zoster (VZV) se encuentran entre los virus neurotróficos mientras que los citomegalovirus Humanos (HCMV), virus Ep-stein-Barr (EBV) y virus herpes Humano (HHV-6, HHV-7 y HHV-8) se encuentran entre los virus linfotróficos.

15 El virus Herpes es un organismo omnipresente que causa infecciones en la población humana en el mundo entero. La incidencia global de herpes zoster en Europa es de aproximadamente 3 por 1.000 personas por año y de más de 10 por 1.000 por año en aquellas personas mayores de 80 años. El riesgo de resultar infectado por herpes zoster durante el periodo de vida se estima en 10-20% y en más de 50% en aquellas personas mayores de 80 años. Las infecciones por virus Herpes simplex (HSV) se encuentran entre las enfermedades más comunes en humanos, con una estimación de 60-95% de la población adulta que puede ser infectada por al menos uno de tales virus. (El HSV-1 está asociado más frecuentemente con enfermedades orales y oro-labiales, mientras que el HSV-2 está asociado más frecuentemente con enfermedades genitales).

20 Además, el HSV es la causa más común de ceguera corneal en los Estados Unidos y es también necesario tener en cuenta el impacto perjudicial de dolor en la calidad de vida de los pacientes y la pérdida de productividad. El impacto económico de herpes zoster y de neuralgia post-herpética está muy subestimado en Europa. El alto coste de la atención médica en pacientes mayores constituye una seria preocupación en muchos países. Dado que el herpes zoster y sus complicaciones son fundamentalmente una enfermedad de las personas mayores, el gravamen sobre los recursos sanitarios aumentará a medida que lo hace la población de personas mayores tal como queda demostrado por el censo que muestra un incremento drástico en el grupo de personas con una edad mayor de 65 años hasta el año 2025. Si bien la hospitalización constituye un gasto menor en relación con el coste total de la atención médica para esta enfermedad, el coste anual de hospitalización, por ejemplo en España, se estimó en 7 M€.

30 El acyclovir, un análogo sintético de 2'-desoxiguanosina inhibe la réplica de ADN viral sin perjudicar al hospedante. El acyclovir es fosforilado por la enzima viral timidina quinasa, el cual se convierte posteriormente en trifosfato por quinazas celulares con el fin de competir con el desoxinucleósido trifosfato normal como un sustrato para ADN polimerasa viral. El acyclovir muestra 30-50 veces más afinidad por ADN polimerasa viral que por los hospedantes. Igualmente, en términos de toxicidad, el acyclovir ha demostrado su seguridad durante más de 30 años.



Acyclovir

35 Sin embargo, el éxito de acyclovir contra HSV y VZV está limitado tanto por su baja biodisponibilidad oral (15-20%) como por su pequeño tiempo de vida ($t_{1/2} = 2,5-3$ horas). Estos dos factores han hecho necesario incrementar la dosis oral de acyclovir y también su frecuencia de administración, con el fin de conseguir buenos resultados clínicos. Además, la baja solubilidad en agua del acyclovir ($\cong 0,2\%$ a 25°C) es un inconveniente debido a que es imposible utilizar una formulación de acyclovir, por ejemplo, para inyección intramuscular o como gotas oftálmicas para administración ocular. A pesar de los muchos esfuerzos de investigación, no han sido obtenidas buenas formulaciones tópicas de acyclovir debido a la imposibilidad de que el acyclovir penetre por el estrato córneo de la piel y llegue a la capa basal de la epidermis en donde está presente la infección viral. Para solucionar este impedimento, se han descritos diferentes pro-fármacos sin resultados decisivos. Como pro-fármacos, se pueden citar: Valaciclovir, Penciclovir, Fanciclovir, Ganciclovir y Valganciclovir. Todos estos compuestos se utilizan por medio de administración oral.

Por tanto, la aplicación tópica constituye una vía de administración de acyclovir mucho más prometedora para el

paciente. Sin embargo, las formulaciones cosméticas o farmacéuticas en general, así como los disolventes empleados en particular han de satisfacer plenamente algunos serios requisitos:

- Las composiciones/disolventes han de mostrar una solubilidad suficiente para Acyclovir;
- Las composiciones/disolventes necesitan mejorar la estabilidad de Acyclovir;
- 5 • Los disolventes necesitan ser seguros desde el punto de vista toxicológico.

Habitualmente, se emplean disolventes tales como tolueno, DMF o DMSO para producir profármacos de acyclovir, dado que los mismos muestran una alta solubilidad para el producto y aceleran la velocidad de la reacción. Sin embargo, estos disolventes son tóxicos y, por tanto, necesitan ser eliminados por completo (menos de 5 ppm). Este factor está conectado como es lógico con altos esfuerzos técnicos y costes.

10 Por el estado de la técnica ya es conocida la forma de obtener profármacos de acyclovir por acilación de acyclovir con anhídridos de ácidos carboxílicos en presencia de dimetilformamida [Magnetic Resonance in Chemistry Vol. 37(1), 687-689 (1999)]. Para este tipo de acilación también son bien conocidos los cloruros de acilo [Pharm. Res. Vol. 13(3), 427-432 (1996)].

15 Por otro lado, en WO 07/147052 (Dr. Reddy's Lab. Ltd.) se describe una composición tópica que comprende acyclovir, un inhibidor de la cristalización, un agente formador de película y un disolvente volátil tal como, por ejemplo, acetona. Si bien se indica que los disolventes se evaporan cuando la composición entra en contacto con la piel, las formulaciones no satisfacen plenamente los requisitos de seguridad para productos farmacéuticos. Además, los disolventes descritos en el estado de la técnica no muestran una mejora en la estabilidad del agente activo.

20 Por tanto, el problema que subyace en la presente invención consiste en modificar los procedimientos existentes/actuales para preparar profármacos de acyclovir sustituyendo los disolventes tóxicos convencionales por alternativas no tóxicas con el fin de evitar su eliminación de la composición. Por otro lado, los disolventes no tóxicos empleados en esta invención pueden ser usados en la formulación tópica de profármacos de acyclovir.

Descripción detallada de la invención

25 La presente invención reivindica un procedimiento para preparar profármacos de acyclovir por esterificación de 9(2-hidroxi-etoximetil)-guanosina (Acyclovir) con un agente acilante en presencia de al menos una dialquilamida disolvente, que se caracteriza porque dichas dialquilamidas se derivan de ácidos carboxílicos seleccionados del grupo consistente en ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmoleico, ácido esteárico, ácido cetearico, ácido oleico, ácido elaidínico, ácido linólico, ácido linoleínico, ácido linoleico conjugado, ácido ricinoleico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido gadoleínico, ácido araquirónico, ácido erúcido, ácido behénico, ácido láctico, ácido glicólico o ácido cítrico y sus mezclas.

30 Se ha observado que dichas dialquilamidas específicas son disolventes útiles para la esterificación en la preparación de profármacos de acyclovir para conseguir rendimientos similares a los obtenidos con disolventes convencionales tales como tolueno, DMF o DMSO. El tolueno y la DMF son disolventes tóxicos en aplicaciones en dermo-farmacia y el DMSO es un opacificante cristalino. La principal ventaja de los nuevos disolventes alternativos propuestos es que los mismos son seguros desde el punto de vista toxicológico. Por tanto, no es necesario llevar a cabo su separación completa del producto. Además, el pro-fármaco disuelto en la dialquilamida específica podría incorporarse directamente en la composición final de la formulación tópica. Por esta razón se podría mejorar en gran medida la economía de la producción.

Pro-fármacos de acyclovir

40 La síntesis química de pro-fármacos de acyclovir fue descrita por Spector et al. [Biochem. Pharmacol. 32, p. 2505-2509 (1983)]. Estos científicos describieron la desaminación de 2,6-diamino-9-(2-hidroxi-etoximetil)purina catalizada por adenosina desaminasa para proporcionar acyclovir. Posteriormente, Krenitsky et al. [Proc. Natl. Acad. Sci. 81, p.3209-3213 (1984)] sintetizaron 6-desoxiacyclovir el cual mostró una buena absorción oral. Este compuesto fue entonces transformado más tarde en acyclovir por la oxidación catalizada con xantina oxidasa. No obstante, ambos

45 profármacos mostraron una mayor toxicidad que acyclovir. Kim et al, [Biotechnol. Bioeng. 57(1), p. 121-125 (1998)] sintetizaron 6-fluorpurina y 2-amino-6-fluor-9-(2-hidroxi-etoximetil)purina que han demostrado propiedades interesantes como pro-fármacos a utilizar por administración oral. Gao et al. [Synthesis 3, p. 329-351 (2000)] sintetizaron diversos alcanos de acyclovir empleando anhídridos de ácidos grasos que van desde anhídrido de ácido acético a anhídrido de ácido palmítico. La síntesis tuvo lugar en 2 o 3 días con los rendimientos más elevados

50 alrededor del 80%, pero con baja quimio-selectividad debido a que se obtuvo la amida en C-6 (5-12%). Ambos problemas perjudicaron el aumento de escala del procedimiento de síntesis. Por último, se han utilizado lipasas como biocatalizadores selectivos para obtener ésteres de nucleósidos, véase Ferrero et al. [Chem. Rev. 100 (12), p. 4319-4347, (2000)].

Agentes acilantes

La preparación de pro-fármacos de acyclovir requiere una etapa de esterificación en donde un agente de acilación ataca el grupo hidroxilo terminal libre de la acicloguanosina. La naturaleza de la acilación no es crítica para la invención, puesto que la elección depende totalmente de la aplicación posterior. Básicamente, dicho agente acilante puede ser

- un ácido monocarboxílico saturado o insaturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, su cloruro o anhídrido, o
- un ácido dicarboxílico saturado o insaturado que tiene de 2 a 36 átomos de carbono, su cloruro o anhídrido.

Ejemplos típicos son ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caprílico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmoleico, ácido esteárico, ácido ceteárico, ácido oleico, ácido elaidínico, ácido linólico, ácido linoleínico, ácido linoleico conjugado, ácido ricinoleico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido gadoleínico, ácido araquirónico, ácido erúxico, ácido behénico y sus mezclas. También son de utilidad los ácidos hidroxicarboxílicos de cadena corta, tales como, por ejemplo, ácido láctico, ácido glicólico o ácido cítrico. Ejemplos adecuados de ácidos dicarboxílicos son ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico o ácido adípico. En lugar de los ácidos libres también resulta útil utilizar sus cloruros o preferentemente sus anhídridos. La esterificación tiene lugar bajo condiciones conocidas para los expertos en la materia. Normalmente, se añaden catalizadores alcalinos y la reacción se lleva a cabo durante aproximadamente 12 a 60, con preferencia aproximadamente 24 a 48 horas, a temperaturas comprendidas entre 15 y 30° C aproximadamente. Una vez finalizada la esterificación, el material de partida sin reaccionar se separa bien por destilación o, preferentemente, mediante lavado con agua.

Dialquilamidas

Las dialquilamidas que son útiles como disolventes de acuerdo con la presente invención son solubles en agua. Las amidas preferidas son dimetilamidas basadas en ácido graso C₆-C₁₀, ácido graso C₈-C₁₀, ácido láctico y sus mezclas. Habitualmente, las dialquilamidas se emplean en concentraciones de 0,1 a 5,0 M aproximadamente, con preferencia de 0,2 M a 2,0 M y más preferentemente de 0,5 M a 1,0 M, calculado con respecto a la mezcla de reacción total.

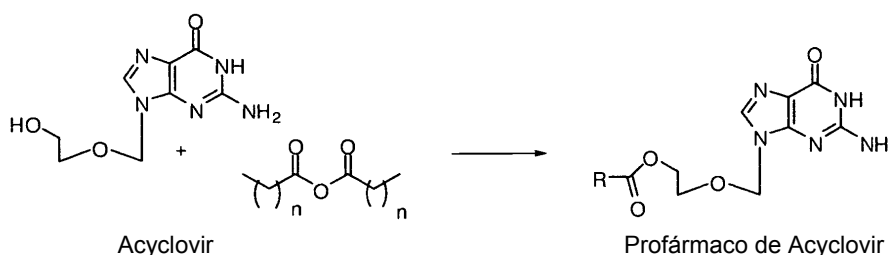
Aplicación industrial

Como se ha descrito en la introducción, los pro-fármacos de acyclovir se emplean eficientemente en dermofarmacia.

Ejemplos

Síntesis general

La síntesis de pro-fármacos de acyclovir se efectúa de acuerdo con la siguiente reacción



- n = 0 ácido acético
- n = 2 ácido butanoico
- n = 4 ácido caproico
- n = 6 ácido cáprico
- n = 12 ácido mirístico

Ejemplo 1

Síntesis de hexanoato de acyclovir empleando N,N-dimetilamida de ácido decanoico

Bajo una atmósfera de argón, se colocaron acyclovir (25 mM) y anhídrido hexanoico (75 mM) en un matraz de tres cuellos y de 200 ml y se añadieron 3,5 ml de la N,N-dimetildecanoamida disolvente. Una vez añadidos 2 mM de 4-

N,N-dimetilaminopiridina como catalizador, la mezcla se agitó a 25° C durante 48 horas. A continuación, la mezcla de reacción se lavó con agua para separar ácido y anhídrido sin reaccionar. El rendimiento obtenido como el producto aislado fue de 90%. El éster se caracterizó por NMR, IR y TLC.

Ejemplo 2

5 Síntesis del éster de acyclovir y ácido octanoico

La reacción se llevó a cabo en la forma descrita en el ejemplo 1 pero empleando, en lugar de anhídrido hexanoico, anhídrido octanoico (60 mM). El rendimiento obtenido como producto aislado fue de 73%.

Ejemplo 3

Síntesis de hexanoato de acyclovir empleando N,N-dimetilamida de ácido octanoico

10 La reacción se llevó a cabo en la forma descrita en el ejemplo 1 pero empleando N,N-dimetilamida de ácido octanoico como disolvente. El rendimiento obtenido como éster aislado fue de 60%.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para preparar profármacos de acyclovir por esterificación de 9(2-hidroxi-etoximetil)-guanosina (Acyclovir) con un agente acilante en presencia de al menos de una dialquilamida disolvente, que se caracteriza porque dichas dialquilamidas se derivan de ácidos carboxílicos seleccionados del grupo consistente en ácido cáprico, ácido caprílico, ácido caprínico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmoleico, ácido esteárico, ácido ceteárico, ácido oleico, ácido elaidínico, ácido linólico, ácido linoleínico, ácido linoleico conjugado, ácido ricinoleico, ácido 12-hidroxiesteárico, ácido gadoleínico, ácido araquirónico, ácido erúcico, ácido behénico, ácido láctico, ácido glicólico o ácido cítrico y sus mezclas.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente de acilación es un ácido monocarboxílico saturado o insaturado, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 22 átomos de carbono, su cloruro o anhídrido.
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho agente de acilación es un ácido dicarboxílico saturado o insaturado que tiene de 2 a 36 átomos de carbono, su cloruro o anhídrido.
- 15 4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque dichas dialquilaminas están basadas en ácido graso C₆-C₁₀, ácido graso C₈-C₁₀, ácido láctico o sus mezclas.