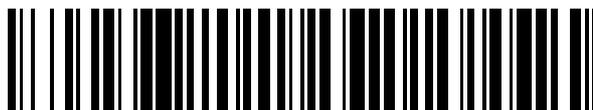


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 528 429**

51 Int. Cl.:

A61K 31/70 (2006.01)

C07H 19/056 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61K 31/7056 (2006.01)

A61K 38/21 (2006.01)

C07H 19/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2001 E 07107588 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 1813278**

54 Título: **Análogos nucleosídicos con base monocíclica de carboxamidina modificada**

30 Prioridad:

15.02.2000 US 182676 P

05.10.2000 US 595365

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.02.2015

73 Titular/es:

**VALEANT PHARMACEUTICALS NORTH
AMERICA (100.0%)
400 Somerset Corporate Blvd.
Bridgewater, NJ 08807 , US**

72 Inventor/es:

**TAM, ROBERT;
RAMASAMY, KANDA;
HONG, ZHI y
LAU, JOHNSON**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 528 429 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

Análogos nucleosídicos con base monocíclica de carboxamida modificada

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de análogos nucleosídicos.

10 Antecedentes de la invención

10 La ribavirina (1/β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamida) es un análogo nucleosídico que ha demostrado
 eficacia en el tratamiento de enfermedades virales tanto como monoterapia (virus sincitial respiratorio, Hall, C.B.;
 McBride, J. T.; Walsh, E. E.; Bell, D. M.; Gala, C. L.; Hildreth, S.; Ten Eyck, L.G.; W. J. Hall. Aerosolized ribavirin
 15 treatment of infants with respirator and syncytial viral infection. N. Engl. J. Med. 1983, 308, 1443-1447), y en terapias
 combinadas con interferón alfa (virus de la hepatitis C, Reichard, O.; Norkrans, G.; Fr y den, A.; Braconier, J- H.;
 Sonnerborg, A.; Weiland, O. Randomized, double blind, placebo controlled trial of interferon alpha 2B with and
 without ribavirin for chronic hepatitis C. Lancet 1998, 351, 83- 87). Estudios notificados recientemente indican que la
 utilidad *in vivo* de la ribavirina puede resultar no solamente de la inhibición directa de la replicación viral, sino
 20 también de su capacidad para potenciar la inmunidad mediada por las células T (Hultgren, C.; Milich, D. R.; Weiland,
 O.; Silberg, M. El compuesto antiviral de ribavirina modula el equilibrio de los subconjuntos de auxiliares T de Tipo
 1/Tipo 2 en las respuestas inmunitarias específicas de virus de la hepatitis B y C. J.Gen. Virol. 1998, 79, 2381-2391;
 Ning, Q.; Brown, D.; Parodo, J.; Catral, M.; Fung, L.; Gorczynski, R.; Cole, E., Fung, L.; Ding, J. W.; Liu, M. F.;
 Rotstein, O.; Phillips, M. J.; Levy, G. La ribavirina inhibe la producción en macrófagos inducida por virus del factor de
 25 necrosis tumoral, interleucina 1, la actividad procoagulante de la protrombinasa fgl2 y preserva la producción de
 citocinas Th1 pero inhibe la respuesta de citocinas Th2. J. Immunol. 1998, 160, 3487-3493; Martin, M.J.; Navas, S.;
 Quiroga, J.A.; Pardo, M.; Carreno, V. Effects of the rivabirin-interferon alpha combination on cultured peripheral blood
 mononuclear cells from hepatitis C patients Cytokine 1998, 79, 2381-2391. Este efecto inmunomodulador de la
 ribavirina se demuestra *in vitro* al medir los niveles de las citocinas de Tipo 1 producidas por las células T activadas
 tanto de seres humanos como de ratones (Tam, R. C.; Pai, B.; Bard, J.; Lim, C.; Averett, D. R.; Phan, U.T.;
 30 Milovanovic, T. Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile. J. Hepatol. 1999, 30,
 376-382), y por otras medidas. La desviación de la inducción de una citocina de Tipo 1 por ribavirina es
 funcionalmente importante en sistemas murinos *in vivo* (Tam, R. C.; Lim, C.; Bard, J.; Pai, B. Contact hypersensitivity
 responses following ribavirin treatment *in vivo* are influenced by Type 1 cytokine polarization, regulation of IL-10
 expression and costimulator and signaling. J. Immunol. 1999, 163, 3709-3717).

35 Los sistemas inmunitarios de los mamíferos contienen dos clases principales de linfocitos: linfocitos B (células B),
 que se originan en la médula ósea; y linfocitos T (células T) que se originan en el timo. Las células B son en gran
 parte responsables de la inmunidad humoral (es decir, producción de anticuerpos), mientras que las células T son en
 gran parte responsables de la inmunidad mediada por células.

40 Se considera generalmente que las células T se dividen en dos subclases, células T auxiliares y células T
 citotóxicas. Las células T auxiliares activan a otros linfocitos, incluyendo las células B y las células T citotóxicas, y
 los macrófagos, al liberar los mediadores de proteínas solubles denominados citocinas que se involucran en la
 inmunidad mediada por células. Como se usan en el presente documento, las linfocinas son un subconjunto de las
 45 citocinas.

50 Generalmente, también se considera que las células T auxiliares se dividen en dos subclases, Tipo 1 y Tipo 2. Las
 células de Tipo 1 producen interleucina 2 (IL-2), factor de necrosis tumoral (TNFα) e interferón gamma (IFNγ), y son
 principalmente responsables de la inmunidad mediada por células así como de la hipersensibilidad de tipo retardado
 y la inmunidad antiviral. Por el contrario, las células de Tipo 2 producen interleucinas, IL4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e
 IL-13, y se involucran principalmente en ayudar a las respuestas inmunitarias humorales tales como aquellas que se
 observan en respuesta a los alérgenos, por ejemplo, cambio de isotipos de anticuerpos IgE e IgG4 (Mosmann, 1989,
 Annu Rev Immunol, 7:145-173).

55 Tal como se usan en el presente documento, los términos "respuestas" de Tipo 1 y de Tipo 2 están destinados a
 incluir el intervalo completo de efectos resultantes de la inducción de linfocitos de Tipo 1 y de Tipo 2,
 respectivamente. Entre otras cosas, dichas respuestas incluyen la variación en la producción de las citocinas
 correspondientes a través de la transcripción, traducción, secreción y posiblemente otros mecanismos, el aumento
 de la proliferación de los linfocitos correspondientes, y otros efectos asociados con el aumento de la producción de
 60 citocinas, incluyendo efectos de movilidad.

Las patentes de los Estados Unidos 6.518.253 y 6.423.695, se refieren a aspectos de estos descubrimientos
 recientes que involucran el efecto de diversos nucleósidos (los cuales se definen en el presente documento por
 incluir derivados y análogos de nucleósidos nativos) sobre la modulación selectiva de las respuestas de linfocitos en
 65 relación una con la otra. Entre otras cosas, se ha demostrado que cualquiera de las respuestas de Tipo 1 y de Tipo 2
 se puede suprimir selectivamente mientras que la otra bien se induce o se deja relativamente sin afectar, y

5 cualquiera de las respuestas de Tipo 1 o de Tipo 2 se puede inducir selectivamente mientras la otra bien se suprime o se deja relativamente sin afectar. También se ha descubierto el hecho sorprendente de que algunos nucleósidos efectivos en modular selectivamente las respuestas de Tipo 1 y de Tipo 2 una en relación con la otra tienden a tener un efecto bimodal. Entre otras cosas, algunos nucleósidos que tienden generalmente a suprimir o inducir tanto la actividad de Tipo 1 como la de Tipo 2 a una dosis relativamente mayor, tienden a modular selectivamente el Tipo 1 y el Tipo 2 con relación al otro a dosis relativamente inferiores.

10 La patente de los Estados Unidos 6.130.326 describe el uso de D- y L-ribavirina para el tratamiento de diversas enfermedades incluyendo infecciones, infestaciones, neoplasias y enfermedades autoinmunitarias. En particular, se divulga el uso de estos compuestos contra el virus de la hepatitis B y de la hepatitis C.

15 Gabrielsen, B, *et al.* (J. Med. Chem. (1992) 35, 3231-3238) así como Witkowski, J.T. *et al.*, (J. Med. Chem. (1973) 16, 935-937) notifican sobre el uso de varios análogos de ribavirina tales como virabina que tienen actividad biológica contra una amplia variedad de virus.

20 Se ha demostrado que la Viramidina™ (clorhidrato de 1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamidina) es activa en diez virus diferentes, es decir, comparable con la Ribavirina. (J. T. Witkowski, R. K. Robins, G. P. Khare, R. W. Sidwell, J. Med. Chem., 16, 935-937, 1973; R. W. Sidwell, J. H. Huffman, D. L. Barnard, D. Y. Pifat, Antiviral Research, 10, 193-208, 1988; B. Gabrielsen, M. J. Phelan, L. Barthel-Rosa, C. See, J. W. Huggins, D. F. Kefauver, T. P. Monath, M. A. Usser y, G. N. Chmurny, E. M. Schubert, K. Upadhy, C. Kwong, D. A. Carter, J. A. Secrist III, J. J. Kirsí, W. M. Shannon, R. W. Sidwell, G. D. Kini, R. K. Robins, J. Med. Chem., 35, 3231-3238, 1992). Además, la Viramidina™ como la Ribavirina es un inhibidor de la IMP deshidrogenasa (R. C. Willis, R. K. Robins, J. E. Seegmiller, Molecular Pharmacology, 18, 287-295, 1980). Adicionalmente, estudios preliminares de toxicología sugieren que la Viramidina™ es menos tóxica que la ribavirina (D. Y. Pifat, R. W. Sidwell, P. G. Canonico, Antiviral Research, 9, 136, 1988). También, estudios recientes en el laboratorio (R. Tam, K. Ramasamy, ICN Pharmaceuticalls, Inc., resultados sin publicar, 1999) revelaron que la Viramidina™ y la ribavirina mostraron propiedades inmunomoduladoras similares. Estos resultados junto con la baja biodisponibilidad y la toxicidad asociada con la ribavirina impulsan no solamente a desarrollar la Viramidina™ contra otras enfermedades virales sino también a preparar otros derivados de Viramidina™, incluyendo la síntesis de profármacos de Viramidina™, y exploración de los mismos como posibles agentes antivirales.

25 El efecto de otros compuestos análogos nucleosídicos en la modulación selectiva de las respuestas de linfocitos una en relación con la otra, no se ha estudiado o documentado previamente. Se ha descubierto que el efecto bimodal, o la modulación selectiva de las respuestas de Tipo 1 y de Tipo 2 una en relación con la otra, también ocurre después de la administración de otros compuestos análogos nucleosídicos, tales como formas de profármacos de los compuestos.

30 Existen muchas barreras a vencer en el desarrollo de compuestos biológicamente activos en agentes clínicamente útiles. Muchos compuestos fuertes biológicamente activos nunca se convierten en agentes clínicamente útiles debido a sus propiedades biofarmacéuticas no deseables que incluyen una baja biodisponibilidad debida a una baja permeabilidad a través de las barreras biológicas, tales como la barrera hematoencefálica (BHE) y la barrera intestinal. Aunque muchos factores afectan a la biodisponibilidad de un fármaco, las propiedades fisicoquímicas no deseables (por ejemplo, carga, lipofiliidad, potencial de enlace al hidrógeno, tamaño) de muchos fármacos es probablemente uno de los factores más comúnmente encontrados que obstaculizan la difusión de fármacos a través de barreras biológicas. Por lo tanto, la optimización de las características fisicoquímicas (carga, lipofiliidad, potencial de enlace al hidrógeno, tamaño) de un fármaco es probablemente la estrategia general más probable para facilitar el transporte de fármacos a través de dichas barreras de membrana.

35 Para optimizar las propiedades fisicoquímicas de los fármacos, una estrategia posible es aquella de los profármacos. (H. Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam, 1985; N. Bodor, L. Prokai, W. M. Wu, H. Farag, S. Jonalagadda, M. Kawamura, J. Simpkins, Science, 257, 1698-1700, 1992; H. E. Taylor, K. B. Sloan, J. Pharm. Sci, 87, 5-20, 1998). El término profármaco se usa para describir un agente que debe sufrir una transformación química o enzimática hacia el fármaco activo o parental después de la administración, de manera que el producto metabólico o el fármaco parental después de la administración, de modo que el producto metabólico o fármaco parental puede posteriormente mostrar la respuesta farmacológica deseada. Al derivatizar ciertos grupos funcionales polares en pequeñas moléculas orgánicas transitoriamente y de manera biorreversible, las características fisicoquímicas no deseables (por ejemplo, carga, potencial de enlace al hidrógeno) de estos grupos se han "enmascarado" sin alterar de manera permanente las propiedades farmacológicas de las moléculas. Esta estrategia se ha usado muy exitosamente en casos en los que la derivatización del profármaco involucra convertir un grupo funcional carboxilo o un hidroxilo en un éster que puede hidrolizarse fácilmente *in vivo* bien química, o enzimáticamente. El concepto prometedor del profármaco, anticipa que la introducción de otros restos en el fármaco parental incrementaría la biodisponibilidad, adsorción y efectos antivirales.

40 A pesar de la existencia de mecanismos todavía indefinidos, se ha descubierto que se pueden obtenerse posibles beneficios enormes de la modulación selectiva de las respuestas de Tipo 1 y de Tipo 2 una en relación con la otra. Se ha concluido, por ejemplo, que la modulación específica del Tipo 1 con relación al Tipo 2 puede ser útil en el

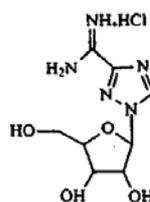
tratamiento de una amplia variedad de afecciones y enfermedades, que varían desde infecciones, infestaciones, tumores e hipersensibilidades hasta enfermedades autoinmunitarias.

Estos descubrimientos son especialmente importantes debido a que las modernas estrategias de tratamiento para muchas de las enfermedades anteriormente enumeradas tienen una efectividad limitada, efectos secundarios importantes, o ambos. El tratamiento de la enfermedad autoinmunitaria, por ejemplo, se limita frecuentemente a medidas paliativas, eliminación de anticuerpos tóxicos (como en la *miastenia gravis*), y administración de fármacos peligrosos que incluyen corticosteroides, derivados de cloroquina, y fármacos antimetabólicos o antitumorales, y fármacos tales como ciclosporinas que se dirigen a las células del sistema inmunitario.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a una carboxamidina de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con la reivindicación 1.

Fórmula 1:



Fórmula 1 - Viramidina™ (ICN 3142)

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un esquema sintético ejemplar para la síntesis de un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1.

La Figura 2 es una representación gráfica del efecto de los compuestos contemplados y de otros compuestos sobre la síntesis de citocinas de Tipo 1 en células T humanas activadas con SEB.

La Figura 3 es una representación gráfica del efecto de la concentración 0,625-10 µM de un compuesto contemplado en la síntesis de citocinas de Tipo 1 en células T humanas activadas con SEB.

La Figura 4 es una representación gráfica del efecto de un compuesto contemplado en las respuestas CHS en ratones BALB/c.

La Figura 5 es una representación gráfica del pico de respuesta y el intervalo del pico de los compuestos contemplados y otros en la síntesis de citocinas de Tipo 1 en células T humanas activadas con SEB.

Descripción detallada

Cuando los siguientes términos se usan en esta memoria descriptiva, se usan como se definen a continuación.

El término "nucleósido" y la expresión "compuesto análogo nucleosídico" son intercambiables y se refieren a un compuesto que se compone de cualquier resto de pentosa o pentosa modificada unido a una posición específica de un heterociclo, heterociclo aromático o a la posición natural de una purina (posición 9) o pirimidina (posición 1) o a la posición equivalente en un análogo.

El término "nucleótido" se refiere a un éster de fosfato sustituido en la posición 5' de un nucleósido.

El término "heterociclo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente saturado o insaturado que tiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, dentro del anillo, pudiendo sustituirse opcionalmente cada posición disponible, independientemente, por ejemplo, con hidroxilo, oxo, amino, imino, alquilo inferior, bromo, cloro y/o ciano. Se incluyen dentro de esta clase de sustituyentes las purinas, pirimidinas.

El término "purina" se refiere a heterociclos bicíclicos nitrogenados.

El término "pirimidina" se refiere a heterociclos monocíclicos nitrogenados.

El término "D-nucleósidos" se refiere a los compuestos nucleosídicos que tienen un resto de azúcar de D-ribosa (por ejemplo, Adenosina).

El término "L-nucleósidos" se refiere a los compuestos nucleosídicos que tienen un resto de azúcar de L-ribosa.

Los términos "configuración L" y "configuración D" se usan a lo largo de la presente invención para describir la configuración química del resto de ribofuranosilo de los compuestos que se une a la parte pirrolo-pirimidona de la molécula.

El término "nucleósidos C" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir el tipo enlace que se forma entre el resto de azúcar de ribosa y la base heterocíclica. En los nucleósidos C, el enlace se origina de la posición C-1 del resto de azúcar de ribosa y se une al carbono de la base heterocíclica. El enlace que se forma en los nucleósidos C es de tipo carbono con carbono.

El término "nucleósidos N" se usa a lo largo de la memoria descriptiva para describir el tipo de enlace que se forma entre el resto de azúcar de ribosa y la base heterocíclica. En los nucleósidos N, el enlace se origina de la posición C-1 del resto de azúcar de ribosa y se une al nitrógeno de la base heterocíclica. El enlace que se forma en los nucleósidos N es de tipo carbono con nitrógeno.

La expresión "grupo protector" se refiere a un grupo químico que se añade a, un átomo de oxígeno o nitrógeno para evitar su reacción adicional durante el transcurso de la derivatización de otros restos en la molécula en la que se localiza el oxígeno o nitrógeno. Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo o n-hexilo. Esta expresión se ejemplifica además para una cadena cíclica, ramificada o lineal de uno a seis átomos de carbono.

El término "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático insaturado monovalente que tiene un anillo sencillo (por ejemplo, fenilo) o dos anillos condensados (por ejemplo, naftilo), que pueden sustituirse opcionalmente con hidroxilo, alquilo inferior, cloro, y/o ciano.

El término "heterociclo" se refiere a un radical carbocíclico monovalente saturado o insaturado que tiene al menos un heteroátomo, tal como N, O, S, Se o P, dentro del anillo, pudiendo opcionalmente sustituirse o no sustituirse cada posición disponible, independientemente, con hidroxilo, oxo, amino, imino, alquilo inferior, bromo, cloro, y/o ciano.

El término "monocíclico" se refiere a un radical carbocíclico monovalente saturado que tiene al menos un heteroátomo, tal como O, N, S, Se o P, dentro del anillo, pudiendo opcionalmente sustituirse cada posición disponible, independientemente, con un resto de azúcar o con cualquier otro grupo como bromo, cloro y/o ciano, de modo que el sistema de anillo monocíclico se aromatiza eventualmente [por ejemplo, Timidina].

Los términos "inmunomodulador" y "modulador" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a productos naturales o sintéticos que pueden modificar el sistema inmunitario normal o aberrante a través de la estimulación o supresión.

La expresión "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula (1) que restablecerá la función inmunitaria a niveles normales, o aumentará la función inmunitaria por encima de los niveles normales con objeto de eliminar la infección.

Los compuestos de Fórmula 1 pueden tener múltiples centros asimétricos. Por consiguiente, se pueden preparar bien en forma ópticamente activa o como una mezcla racémica. En el presente documento se divulgan los isómeros ópticos individuales y mezclas no racémicas de los mismos así como las mezclas racémicas de los compuestos de Fórmula 1.

Los términos " α " y " β " indica la configuración estereoquímica específica de un sustituyente en un átomo de carbono asimétrico en una estructura química como se dibuja.

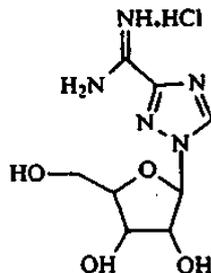
El término "enantiómeros" se refiere a un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles entre sí. Una mezcla de un par de enantiómeros, en una relación de 1:1, es una mezcla "racémica".

El término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma Fórmula. Los "estereoisómeros" son isómeros que difieren solamente en la forma en que se organizan los átomos en el espacio.

"Sales farmacéuticamente aceptables" pueden ser cualquiera de las sales derivadas de ácidos o bases orgánicas o inorgánicas.

Compuestos

Los compuestos de análogos nucleosídicos para su uso de acuerdo con la presente invención se describen generalmente por la Fórmula 1:



Fórmula 1 - Viramidina™ (ICN 3142)

en la que la configuración química del compuesto es en la configuración L o la configuración D. Una síntesis
ejemplar de los compuestos contemplados (aquí: Viramidina™) puede seguir un procedimiento como se detalla a
continuación y se muestra en la Figura 1.

3-Ciano-1- (2, 3, 5-tri-O-acetil-β-D-ribofuranosil) -1, 2, 4-triazol (7): Una mezcla de 3-ciano-1, 2, 4-triazol (18,8 g,
200 mmol) (6), 1, 2, 3, 5-tetra-O-acetil-β-D-ribofuranosa (63,66 g, 200 mmol) y bis (p-nitrofenil) fosfato (1 g) se
colocaron en un matraz RB (500 ml). El matraz se colocó en un baño de aceite pre-calentado a 165-175 °C bajo un
aspirador de vacío de agua con agitación durante 25 minutos. El ácido acético desplazado se recogió en una trampa
enfriada en hielo que se coloca entre el aspirador y el matraz RB. El matraz se retiró del baño de aceite y se dejó
enfriar. Cuando la temperatura del matraz alcanzó aproximadamente 60-70 °C, se introdujeron EtOAc (300 ml) y
NaHCO₃ sat. (150 ml), y se extrajeron en EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (200 ml). El
extracto combinado de EtOAc se lavó con NaHCO₃ sat. (300 ml), agua (200 ml) y salmuera (150 ml). El extracto
orgánico se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el filtrado se evaporó hasta la desecación. El residuo se disolvió
en éter (100 ml) que al enfriarse a 0 °C durante 12 h proporcionó cristales incoloros. El sólido se filtró, se lavó con
EtOH mínimo frío (20 ml) y se secó a alto vacío sobre NaOH sólido. Rendimiento: 56,4 g (80 %). P.f. 96-97 °C. ¹HMR
(CDCl₃): δ 2,11 (s, 3H, COCH₃), 2,13 (s, 3H, COCH₃), 2,14 (s, 3H, COCH₃), 4,22 (dd, 1H), 4,46 (m, 2H), 5,52 (t, 1H,
J=6,0 Hz), 5,70 (m, 1H), 6,01 (d, 1H, C₁H J=3,6 Hz) y 8,39 (s, 1H, C₅H). Anal. Calculado para C₁₄H₁₆N₄O₇ (352,30):
C, 47,73; H, 4,58; N, 15,90. Encontrado: C, 47,70; H, 4,63; N, 16,01.

Clorhidrato de 1-β-D-Ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamida (Viramidina™) (8): Una mezcla de (7) (14,08 g,
40,0 mmol), NH₄Cl (2,14 g, 40,0 mmol) y amoníaco anhidro (150 ml) se calentó en una bomba de acero a 85 °C
durante 18 h. Se enfrió la bomba de acero, se abrió y los contenidos se evaporaron hasta la desecación. El residuo
se cristalizó a partir de MeCN-EtOH para proporcionar 10,6 g (95 %) de 8. P.f. 177-179 °C. ¹HMR (DMSO-d₆):
δ 3,44-4,2 (m, 3H), 4,40 (m, 2H), 5,04 (t, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,74 (m, 1H), 5,87 (d, 1H, C₁H), 8,96 (bs, 3H) y 9,17 (s,
1H, C₅H). Anal. Calculado para C₈H₁₄ClN₅O₄ (279,68): C, 34,35; H, 5,05; N, 25,04; Cl, 12,69. Encontrado: C, 34,39;
H, 5,10; N, 25,14; Cl, 12,71.

Como alternativa, la síntesis puede proceder a partir de Ribavirin™ comercialmente disponible de la siguiente
manera:

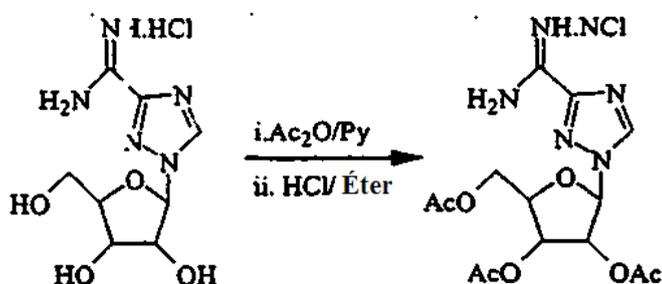
2', 3', 5'-Tri-O-acetil-1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamida (9). Una suspensión de 1-β-D-
ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamida (Ribavirin™) (28,4 g, 116,4 mmol) (5) en anhídrido acético (200 ml) y
piridina (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución clara resultante se concentró en
vacío para producir una espuma clara (43,1 g, cuantitativo). Esta espuma fue homogénea en CCD y se usó
directamente para la siguiente etapa sin purificación. Una cantidad pequeña se purificó por cromatografía
instantánea para producir una muestra analítica; ¹H NMR (300 MHz), (DMSO-d₆) δ 2,01, 2,08, 2,09 (3s, 9H,
COCH₃), 4,10 (m, 1H), 3,52 (m, 2H), 5,58 (t, 1H), 5,66 (m, 1H); 6,33 (d, 1H, J=3,0 Hz, (C₁H), 7,73, 7,92, (2s,
2H, CONH₂), 8,86 (s, 1H, C₅H triazol). Anal. (C₁₀H₁₈N₄O₈) C, H, N.

3-Ciano-2', 3', 5'-tri-O-acetil-1-β-D-ribofuranosil-1, 2, 4-triazol (10). A una solución de 9 (43,1 g, 116,4 mmol) en
cloroformo (500 ml) se añadió trietilamina (244 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C en un baño de sal con hielo.
Se agregó gota a gota oxicloruro de fósforo (30,7 ml, 330 mmol) con agitación y la solución se dejó templar a
temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h, la CCD
(hexano/acetona 3:1) indicó la desaparición completa del material de partida. Se concentró la mezcla de
reacción de color pardo hasta la desecación en vacío y el residuo se disolvió en cloroformo (500 ml). Se lavó
esta solución orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato de sodio
anhidro, y se concentró en vacío. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (cromatografía instantánea)
con acetona al 20 % en hexano para producir 33,14 g (81 % a partir de ribavirina) de 10 puro como un sólido
amorfo. Este sólido fue idéntico en todos los aspectos con una muestra auténtica: p.f. 101-103 °C; IR (bromuro
de potasio) ν 2250 (CN), 1750 (C=O), cm⁻¹; ¹HRMN (300 MHz, CDCl₃) δ 2,04, 2,06, 2,07 (3 s, 9H, acetil

metilos), 4,15 (dd, 1H), 4,40 (m, 1H), 5,47 (t, 1H), 5,63 (dd, 1H), 5,95 (d, 1H, $J=3,2$ Hz, C, H), 8,34 (s, 1H, C₅H triazol).

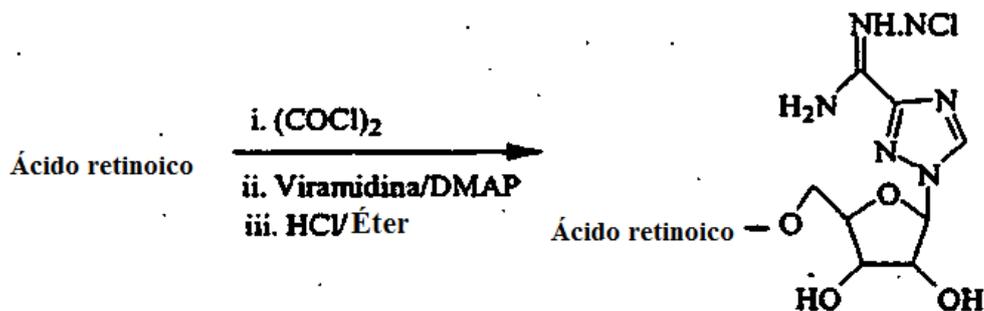
5 Clorhidrato de 1-β-D-Ribofuranosil-1, 2, 4-triazol-3-carboxamida (8). A una suspensión de 10 (4,0 g, 11,4 mmol) en metanol (100 ml) se añadió una solución molar de metóxido de sodio metanólico (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se acidificó hasta un pH 4 con resina Dowex H+ lavada con metanol, la resina se filtró y el filtrado se concentró hasta la desecación en vacío. El residuo se disolvió en una cantidad mínima de metanol (15 ml) y se transfirió a una botella a presión. Se añadieron cloruro de amonio (0,61 g, 11,4 mmol) y una solución de metanol saturada a 0 °C con gas de amonio seco (75 ml), se selló la botella, y la solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se concentró hasta desecación *en vacío* y el residuo resultante se cristalizó del acetonitrilo/etanol para producir 8 como un sólido cristalino (2,95 g, 93 %). Esta muestra fue idéntica en todos los aspectos con una muestra auténtica.

15 En el presente documento se divulga un ejemplo contemplado de la formación de una forma de profármaco de los compuestos de la siguiente manera. Uno de los profármacos más sencillos de Viramidina™ es el derivado de tri-O-acetilo de Viramidina™. El derivado de tri-O-acetilo se prepara como se representa en el esquema 1:



Esquema 1

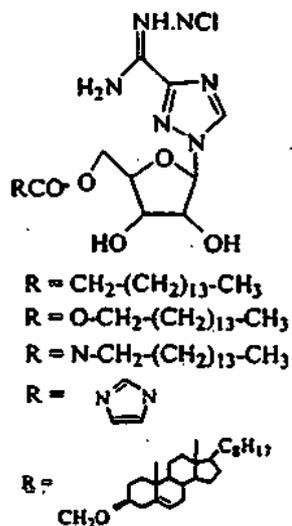
20 El derivado 5'-Retinoilo de Viramidina™ es otra forma de profármaco sencilla y se ha preparado de la siguiente manera:



Esquema 2

25

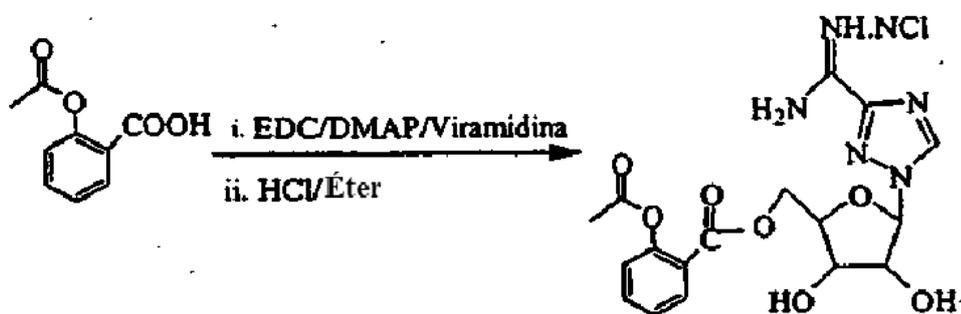
Otros derivados 5' de ViramidinaTM incluyen los siguientes que se muestran en el Esquema 3:



Esquema 3

5 La mayoría de estos compuestos se pueden obtener como se describe (C. Sergheraert, C. Pierlot, A. Tartar, Y. Henin, M. Lemaitre, J. Med. Chem., 36, 826-830, 1993).

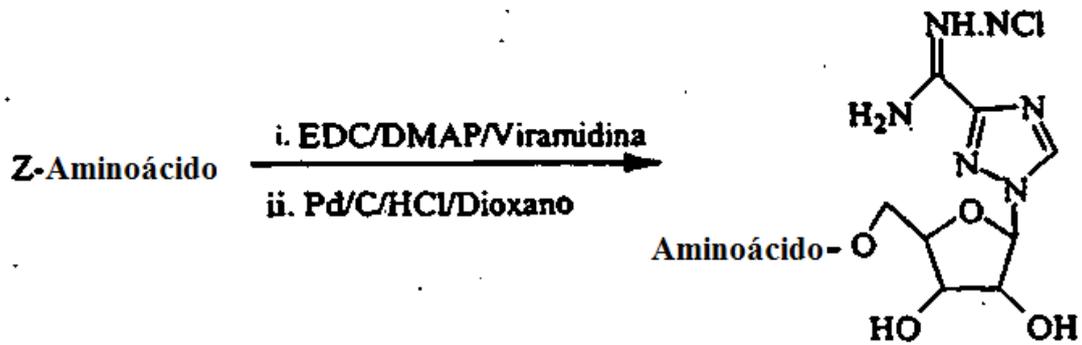
La síntesis de la forma de profármaco de ViramidinaTM basada en cumarina puede obtenerse de la siguiente manera:



Esquema 4

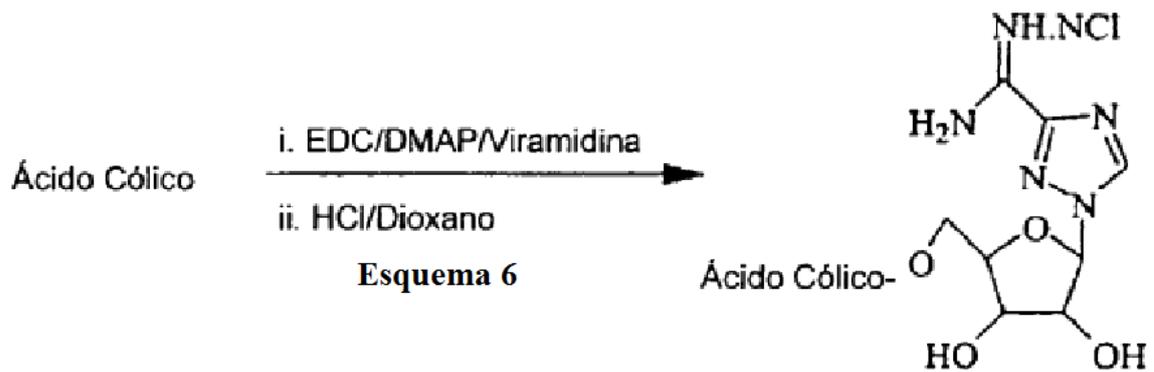
10 Se considera que los ésteres de aminoácidos son formas de profármacos mejores debido a la posible participación de un transportador estereoselectivo. Los derivados de aminoácidos de ViramidinaTM se pueden sintetizar como se muestra a continuación:

15 Para el suministro específico de fármacos al hígado y al sistema biliar el sistema de transporte endógeno de ácido biliar es un candidato atractivo. La síntesis de conjugados de ViramidinaTM con ácido biliar se puede realizar como se representa a continuación:



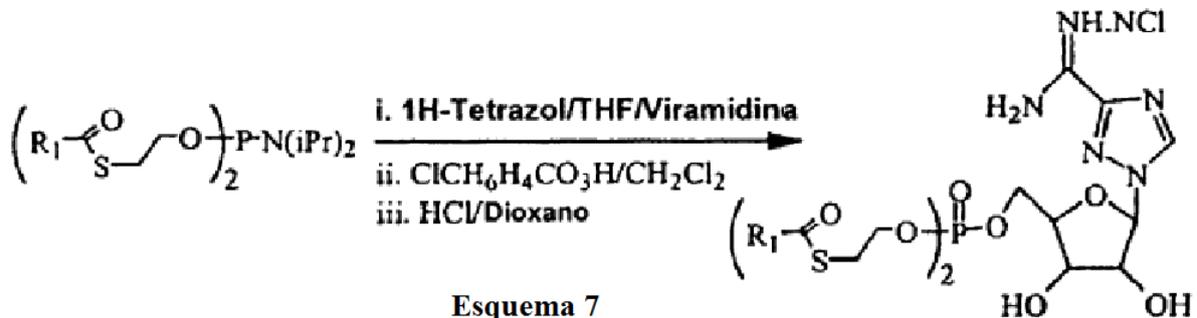
Esquema 5

5 Los derivados nucleotídicos son otra clase de profármacos o formas de profármaco. A continuación se muestra la preparación de derivados de 5'-monofosfato protegidos. Al proteger las cargas negativas de los fosfatos con sustituyentes neutros se formarían más derivados lipófilos que se espera que vuelvan a los monofosfatos correspondientes una vez que estén dentro de la célula.



Esquema 6

10 Los derivados nucleotídicos son otra clase de profármacos o formas de profármaco. A continuación se muestra la preparación de derivados de 5'-monofosfato protegidos. Al proteger las cargas negativas de los fosfatos con sustituyentes neutros se formarían más derivados lipófilos que se espera que vuelvan a los monofosfatos correspondientes una vez que estén dentro de la célula.

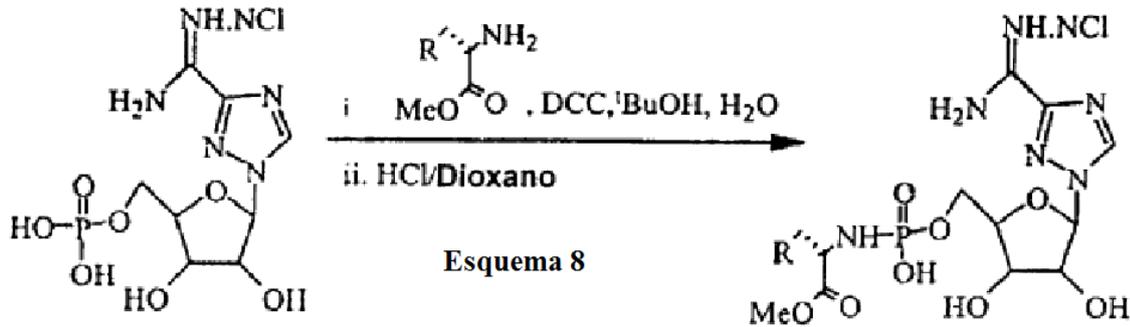


Esquema 7

15 donde R, son grupos alquilo tales como $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_3)_2\text{CHC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; $(\text{CH}_3)_3\text{CC}(\text{O})\text{OCH}_2-$; $\text{C}_6\text{H}_5\text{C}(\text{O})\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{SS}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$.

20

Los fosoramidatos de aminoácidos son otra clase de profármacos, que se podrían sintetizar como se describe a continuación:



R = Cualquiera Excepto Hidrógeno

5

A continuación se muestran otros derivados de profármacos de monofosfato:

Los profármacos basados en salicilato de ViramidinaTM se pueden obtener por el siguiente esquema:

10 Los profármacos de 5'-di o trifosfatos de nucleósidos serían más interesantes ya que evitarían más etapas metabólicas.

A continuación están los profármacos lipófilos nucleotídicos potenciales y se preparan como se representa a continuación:

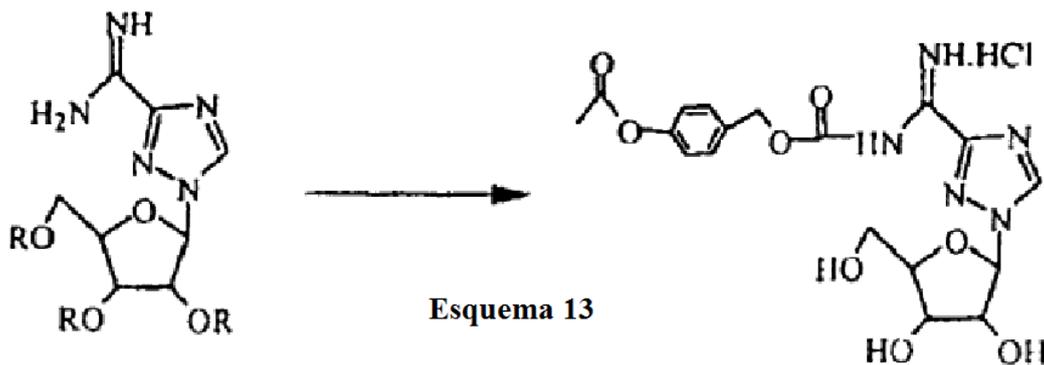
15

A continuación está otra clase de profármaco de fosfonato potencial de ViramidinaTM:

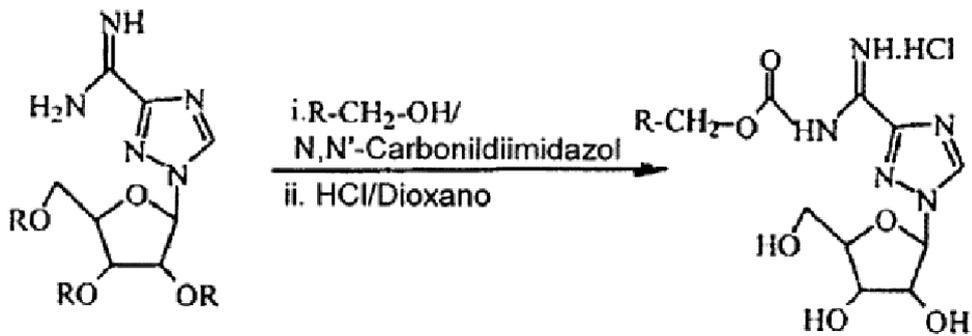
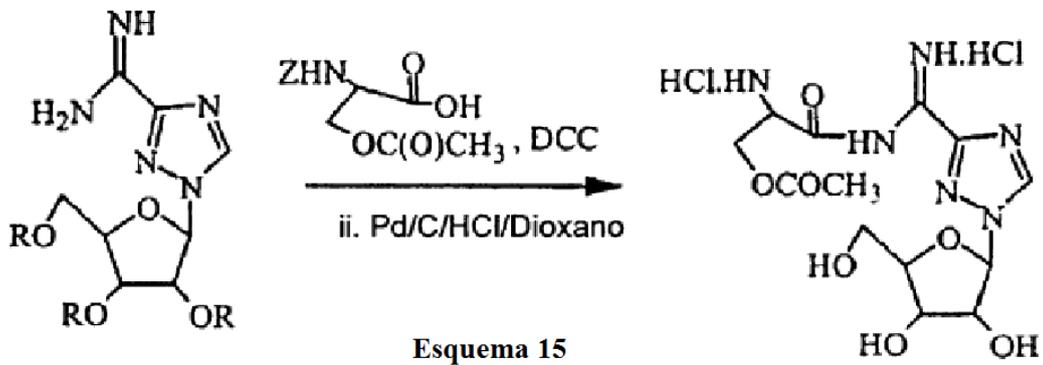
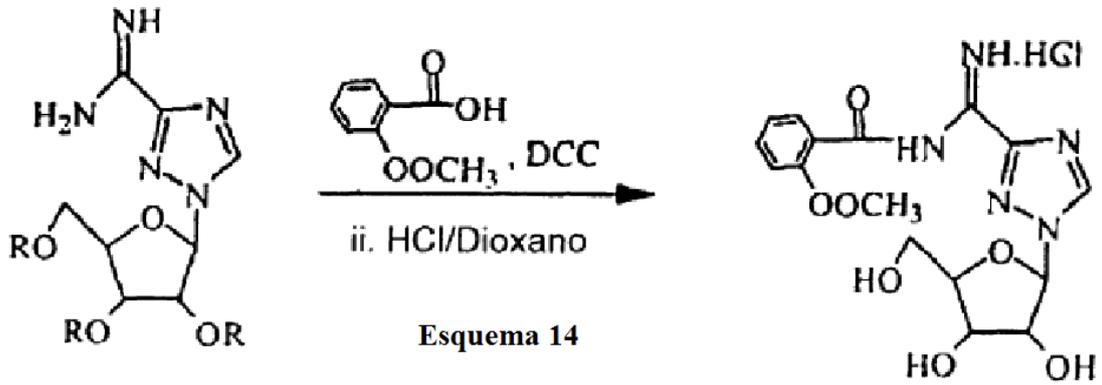
Otros posibles profármacos incluyen las combinaciones posibles de los grupos que se muestran en las solicitudes de patente PCT, WO 98/39342, WO 98/39343, WO 98/39344 y WO 99/45016.

20

Los profármacos de ViramidinaTM, se podrían obtener no solamente al modificar la parte de azúcar de la molécula parental sino también al derivatizar la funcionalidad de la amidina. A continuación hay unas cuantas clases de profármacos que se pueden preparar al modificar el grupo amidina como se describe a continuación:



25



R = CH₃-

R = Fenilo

R = R₁-S-S-Ph- y

R₁ = Alquilo, Lípidos,
vitaminas, ácidos

biliares, derivados de

colesterol

Usos

Se contempla que los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se usarán para tratar una amplia gama de afecciones y de hecho cualquier afección que responda positivamente a la administración de uno o más de los

compuestos. Entre otras cosas se contempla específicamente que los compuestos pueden usarse para tratar una infección, una infestación, un cáncer o tumor o una enfermedad autoinmunitaria. Se contempla además que los compuestos se pueden usar para dirigirse a afecciones o enfermedades en órganos específicos de en pacientes, tal como el hígado o el corazón.

Las infecciones contempladas para el tratamiento con los compuestos incluyen el virus respiratorio sincitial (VRS), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), herpes simple tipos 1 y 2, herpes genital, queratitis herpética, encefalitis herpética, herpes zoster, virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la gripe A, virus hantann (fiebre hemorrágica), virus del papiloma humano (VPH), sarampión, y hongos.

Las infestaciones contempladas para el tratamiento con los compuestos incluyen infestaciones por protozoos, así como infestaciones por helmintos y otros parásitos.

Los cánceres o tumores contemplados para el tratamiento incluyen aquellos causados por un virus, y el efecto puede involucrar inhibir la transformación de células infectadas por virus a un estado neoplásico, inhibiendo la diseminación de virus de las células transformadas a otras células normales y/o detener el crecimiento de las células transformadas con virus.

Las enfermedades autoinmunitarias y otras contempladas para el tratamiento incluyen artritis, psoriasis, enfermedad intestinal, diabetes juvenil, lupus, esclerosis múltiple, gota y artritis por gota, artritis reumatoide, rechazo de trasplantes, arteritis de células gigantes, alergia y asma.

Aún otros usos contemplados de los compuestos incluyen el uso como intermediarios en la síntesis química de otros análogos nucleosídicos o nucleotídicos que son, a su vez, útiles como agentes terapéuticos o para otros fines.

También se divulgan en el presente documento compuestos para tratar un mamífero en los que el tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéutica y/o profilácticamente efectiva de un producto farmacéutico que contiene el compuesto. En este aspecto, el efecto puede referirse a la modulación de alguna parte del sistema inmunitario del mamífero, especialmente la modulación de los perfiles de linfocinas de Tipo 1 y de Tipo 2 uno con respecto al otro. Donde sucede la modulación de las linfocinas de Tipo 1 y Tipo 2, se contempla en particular que la modulación puede incluir la supresión tanto del Tipo 1 como del Tipo 2, y más preferentemente la estimulación de linfocinas de Tipo 1, o un incremento relativo de una respuesta de Tipo 1 respecto a una respuesta de Tipo 2.

Se contempla particularmente que la ViramidinaTM (1,39 µg/ml) incrementa la expresión y la síntesis de citocinas de Tipo 1 en los linfocitos T (preferiblemente activados) y resultados de diversos experimentos se muestran en las Figuras 2-5. La Figura 2 detalla el efecto de 5 µM de Viramidina (un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1), de Ribavirina, y de levovirina en la síntesis de citocinas de Tipo 1 en células T humanas activadas con SEB (n=5 donantes), en las que la viramidina muestra un claro aumento en la respuesta de Tipo 1 en comparación con el control con Triazol. La Figura 3 es una representación gráfica de un efecto de respuesta a la dosis de Viramidina en el intervalo de 0,625-10 µM en la síntesis de citocinas de Tipo 1 en células T humanas activadas con SEB (Enterotoxina B de estafilococos) (los datos representan 4 donantes individuales). El efecto *in vivo* de una respuesta aumentada de Tipo 1 en un ensayo de hipersensibilidad por contacto (HSC) de Viramidina se demuestra claramente en la Figura 4, y la Figura 5 muestra una comparación entre la Viramidina y la Levovirina/Ribavirina con respecto a la concentración de nucleósido en el pico de respuesta y el intervalo del pico de respuestas (el eje y representa el número de respondedores en un experimento en particular).

Preparación de células T humanas y activación *in vitro*

Las células mononucleares de sangre periférica se aislaron de donantes saludables o de pacientes con artritis reumatoide por centrifugación en gradiente de densidad seguido por enriquecimiento de células T usando Lymphokwik (One Lambda, Canoga Park CA). Los monocitos contaminantes se retiraron por adherencia al plástico. Las células T purificadas fueron > 99 % CD2+, <1 % HLA-DR+ y < 5 % CD25+ y se mantuvieron en RPMI-AP5 (medio RPMI-1640 que contiene solución amortiguadora HEPES 20 mM, pH 7,4, 5 % de plasma autólogo; 1 % de L-glutamina, 1 % de penicilina/estreptomina y 0,05 % de 2-mercaptoetanol).

Para la determinación de los niveles de proteínas de citocinas, se activaron células T (1 x 10⁶ células en un volumen de 1 ml) por la adición de 10 ng de PMA más 0,5 µg de ionomicina (ambos de Calbiochem, La Jolla, CA) y se incubaron en placas de 24 pocillos en presencia de 0 a 20 µM de nucleósido durante hasta 48 h a 37 °C y el 5 % de CO₂ en un incubador humidificado. Después de la activación, se analizaron los sobrenadantes para la producción de citocinas derivadas de células. Para los estudios de proliferación y viabilidad, se modificó el protocolo como el anterior para un formato de placa de 96 pocillos usando 0,2 x 10⁵ células en un volumen de 0,2 ml y la activación con 2 ng de PMA y 0,1 µg de ionomicina. En experimentos por separado, 5 x 10⁶ células T en 2 ml se activaron con 20 ng de PMA más 1 µg de ionomicina. Como alternativa, las células se pueden activar *in vitro* con SEB siguiendo los procedimientos publicados. Aquí, el ARN total se aisló de las células T después de una incubación de 6-24 h y se analizó por RT-PCR para determinar los niveles de ARNm de diversas citocinas y mediadores inflamatorios. También en experimentos por separado, se purificaron adicionalmente las células T humanas (usando reactivos de

enriquecimiento celular de Stem Cell Technologies, Vancouver, BC) para dar poblaciones puras de subconjuntos de células T CD4+ (< 1 % de CD8+ usando el reactivo de aislamiento para células T CD4+ humanas RosetteSep) y CD8+ (< 1 % de CD4+ usando el reactivo de aislamiento para células T CD4+ humanas RosetteSep) después de lo cual 1×10^6 células por ml se activaron con PMA e ionomicina, como en los experimentos de células T totales.

Análisis de citocinas extracelulares

Los niveles de citocinas humanas se determinaron en sobrenadantes de células, después de una dilución apropiada, usando kits de ELISA específicos para IL-2, IFN γ , TNF α , IL-4 e IL-5 (Biosource International, Camarillo, CA). Los niveles de citocinas murinas se determinaron usando los kits de ELISA específicos para IFN γ e IL-4 murinas (R and D Systems, Minneapolis, MN). Todos los resultados de ELISA se expresaron como pg/ml. Se muestran algunos datos como porcentaje del control activado, calculado como la relación del nivel de citocinas de células T activadas en la presencia del nucleósido de ensayo sobre el nivel de citocinas de células T activadas sin tratar x 100 %. Un efecto de cero en los niveles de citocinas por los nucleósidos de ensayo daría un porcentaje de valor de control activado de 100 %. Como alternativa se mostraron los datos como cambio en porcentaje del control activado ($[(\text{pg/ml de ensayo-control activado pg/ml}) / \text{control activado pg/ml}] \times 100 \%$). El efecto cero en los niveles de citocinas por los nucleósidos de ensayo sería 0 %.

Hipersensibilidad por Contacto (HSC)

La reactividad al alérgeno de contacto, DNFB, se determinó, en ratones BALB/c, como se describe previamente (Ishii, N., K. Takahashi, H. Nakajima, S. Tanaka, P. W. Askenase. 1994. DNFB contact sensitivity (CS) in BALB/c and C3H/He mice. J. Invest. Dermatol. 102:321). Brevemente, se sensibilizaron los ratones por la aplicación de 20 μ l de 0,3 % DNFB en acetona: aceite de oliva, 4:1 encima de los abdómenes afeitados de los ratones sin tratar. Para una obtención óptima de CHS, se estimuló a los ratones en ambos lados de cada oreja con 20 μ l de 0,12 % de DNFB, cinco días después de la sensibilización. A los ratones insensibilizados también se les estimuló y se usaron como controles en cada experimento. Después de 24 h, se tomaron medidas del grosor de la oreja y la respuesta a DNFB se evaluó restando los valores después de la estimulación y antes de la estimulación. Cuando se indicó, la 7- β -D-ribofuranosil-4-oxopirrolol [2, 3-d] pirimidina-5-carboxamida, a una dosis de 6,2 μ g en 50 μ l de PBS (0,3 mg/kg) o 12,4 μ g en 100 μ l de PBS (0,6 mg/kg), se administraron por inyección intraperitoneal al momento de la estimulación con DNFB. Estas dosis de 7- β -D-ribofuranosil-4-oxopirrolol[2, 3-d] pirimidina-5-carboxamida dieron un efecto máximo en los estudios preliminares de optimización. Después de las mediciones finales del grosor de la oreja, se sacrificaron los ratones por dislocación cervical y se retiraron los ganglios linfáticos de la axila/axila lateral. Después del aislamiento del ARN total celular de las células de ganglios linfáticos aisladas, se realizaron los análisis de RT-PCR y transferencia de Southern para controlar los niveles de ARNm para IFN γ , IL-2, e IL-10 murinos.

Experimentos Adicionales

Se contempla generalmente que un cambio en la respuesta inmunitaria hacia una respuesta de Tipo 1 es favorable. Consecuentemente, se contempla los compuestos para el uso de acuerdo con las reivindicaciones, puede ser particularmente útil en el tratamiento de infecciones virales (preferentemente en enfermedades virales en las que la respuesta de Tipo 1 se reduce o se suprime). Para confirmar la efectividad de modular una respuesta inmunitaria, se han conducido diversos experimentos, y lo siguiente es un sumario ejemplar de algunos de los experimentos conducidos con los compuestos contemplados:

In vitro- La Viramidina inhibió la infección por el virus Punta Toro de LLC-MK2 (células de riñón de mono rhesus) con una CE50 de 8 mg/ml (cepa Adames) y 12 mg/ml (cepa Balliet) -CC50 fue 320 mg/ml (calificación del virus de 1,0-1,2).

In vivo- Administración s.c., o viramidina oral resultó en una supervivencia del 100 % (10 C57BL/6 ratones/gp) del VPT inyectado s. c. (cepa Adames).

Para 24 h posteriores a la infección por VPT *in vivo*, la dosis mínima efectiva s.c. de 32 mg/kg para ribavirina y para viramidina fue de 96 mg/kg administrada por vía s.c. d.v.d durante 5 días. Para 24 h posteriores a la infección por VPT *in vivo* la dosis mínima efectiva p. o. de 20 mg/kg para ribavirina y para viramidina fue de 40 mg/kg administrada p.o. d.v.d. durante 5 días.

En general, los presentes compuestos activos son relativamente menos citotóxicos para las células hospedadoras que no son dianas y relativamente más activos contra las diana. A este respecto, puede ser ventajoso que los L-nucleósidos puedan tener una estabilidad aumentada sobre los D-nucleósidos, lo cual puede conducir a una mejor farmacocinética. Este resultado se puede lograr debido a que las enzimas no reconocen a los L-nucleósidos, y por lo tanto, pueden tener semividas más largas.

Se contempla que los compuestos se pueden administrar *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo* en cualquier formulación farmacéutica apropiada, y bajo cualquier protocolo apropiado. Así, la administración puede tener lugar por vía oral, parenteral (incluyendo inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, por técnicas de inyección

intrastemal o infusión), por pulverización por inhalación, o rectal, tópica y así sucesivamente, y en formulaciones unitarias de dosificación que contienen transportadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.

5 A manera de ejemplo, se contempla que los compuestos para el uso de acuerdo con la presente invención se pueden formular en mezcla con un transportador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, los compuestos se pueden administrar por vía oral como sales farmacológicamente aceptables. Debido a que los compuestos son principalmente solubles en agua, se pueden administrar por vía intravenosa en solución salina fisiológica (por ejemplo, amortiguada a un pH de alrededor de 7,2 a 7,5). Las soluciones amortiguadoras convencionales tales como fosfatos, bicarbonatos o citratos se pueden usar para este fin. Por supuesto, un experto ordinario en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la memoria descriptiva para proporcionar numerosas formulaciones para una vía particular de administración sin hacer a las composiciones de la presente invención inestables o comprometer su actividad terapéutica. En particular, la modificación de los presentes compuestos para producirlos con más solubilidad en agua u otro vehículo, por ejemplo, se puede realizar más fácilmente por modificaciones menores (formulación de sales, esterificación, etc.) que están bien dentro de la experiencia ordinaria en la técnica. También está bien dentro de la experiencia ordinaria en la técnica, modificar la vía de administración y el régimen de dosificación de un compuesto en particular con objeto de controlar la farmacocinética de los presentes compuestos para el efecto benéfico máximo en pacientes.

20 Además, los compuestos se pueden administrar solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento de las infecciones o afecciones anteriores. Las terapias de combinación comprenden la administración de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y al menos un otro principio farmacéuticamente activo: El/los principio(s) activo(s) y los agentes farmacéuticamente activos se pueden administrar por separado o juntos y cuando se administran por separado esto puede suceder simultáneamente o por separado en cualquier orden. Las cantidades del/los principio(s) activo(s) y agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con objeto de lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Preferentemente, la terapia de combinación involucra la administración de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y uno de los agentes mencionados en el presente documento a continuación.

30 Los ejemplos de otros fármacos o principios activos contemplados por ser efectivos en combinación con un modulador de acuerdo con la Fórmula 1, son agentes anti-virales tales como interferón, incluyendo pero no limitándose a interferón α y γ , Ribavirina, aciclovir, y AZTTM; agentes anti-fúngicos tales como tolnaftato, FungizoneTM, LotriminTM, MycelexTM, Nistatina y Anfoteracina; anti-parasitarios tales como MintezolTM, NiclocideTM, VermoxTM, y FlagylTM; agentes para el intestino tales como ImmodiumTM, LomotilTM y PhazymeTM; agentes antitumorales tales como interferón α y γ , AdriamycinTM, CytoxanTM, ImuranTM, Metotrexato, MithracinTM, TiazofurinTM, TaxolTM; agentes dermatológicos tales como AclovateTM, CyclocortTM, DenorexTM, FloroneTM, OxsoralenTM, alquitrán de carbón mineral y ácido salicílico; preparaciones para migraña tales como compuestos de ergotamina; esteroides e inmunosupresores no enumerados anteriormente, incluyendo ciclosporinas, DiprosoneTM, hidrocortisona; FloronTM, LidexTM, Topicort y Valisona; y agentes metabólicos tales como insulina, y otros fármacos que no se pueden ajustar fácilmente en las categorías anteriores, incluyendo citocinas tales como IL2, IL4, IL6, IL8, IL10 e IL12. Se prefieren especialmente fármacos primarios AZT, 3TC, análogos 8-sustituidos de guanosina, 2, 3-didesoxinucleósidos, interleucina II, interferones tales como IaB-interferones, tucaresol, levamisol, isoprinosina y ciclolignanos.

45 Ejemplos de dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen agentes que son efectivos para la modulación del sistema inmunitario o afecciones asociadas tales como AZT, 3TC, análogos 8-sustituidos de guanosina, 2, 3-didesoxinucleósidos, interleucina II, interferones tales como α -interferón, tucaresol, levamisol, isoprinosina y ciclolignanos. Ciertos compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención pueden ser efectivos para potenciar la actividad biológica de ciertos agentes al reducir el metabolismo o inactivación de otros compuestos y como tal, se co-administran para este efecto pretendido.

50 Con respecto a la dosificación, alguien experto ordinario en la técnica reconocerá que una cantidad terapéuticamente efectiva variará con la infección o afección a tratar, su gravedad, el régimen de tratamiento a emplear, la farmacocinética del agente usado, así como el paciente (animal o humano) tratado. Se contempla que diversas dosificaciones alternativas también son apropiadas, incluyendo dosificaciones entre 0,5 mg/kg y 0,1 mg/kg y menos, pero también dosificaciones entre 0,5 y 1,0 mg/kg y más. Se contempla además que aunque el éxito del tratamiento se puede lograr con algunas infecciones virales a concentraciones en plasma relativamente bajas de los compuestos de Fórmula 1, otras infecciones virales pueden requerir dosis relativamente altas. Se contempla, sin embargo, que se desarrollará un régimen apropiado al administrar una cantidad pequeña, y luego aumentar la cantidad hasta que los efectos colaterales se vuelvan indebidamente adversos, o se logre el efecto pretendido.

60 La administración del compuesto activo puede estar variar desde administraciones continuas (goteo intravenoso) hasta varias administraciones orales por día (por ejemplo, C.I.D.) y puede incluir administración oral, tópica, parenteral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, transdérmica (la cual puede incluir un agente de potenciación de la penetración), bucal y por supositorio, entre otras vías de administración.

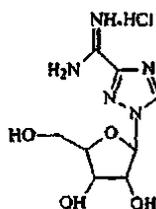
65

Para preparar las composiciones farmacéuticas para el uso de acuerdo con la presente invención, una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones se mezcla preferentemente de manera íntima con un transportador farmacéuticamente aceptable de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos para producir una dosis. Un transportador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral. Al preparar composiciones farmacéuticas en forma de dosificación oral, se pueden usar cualquiera de los medios farmacéuticos usuales. Así, para preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, se pueden usar transportadores y aditivos adecuados incluyendo agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes y similares. Para preparaciones sólidas orales tales como polvos, comprimidos, cápsulas, y para preparaciones sólidas tales como supositorios, se pueden usar transportadores y aditivos adecuados incluyendo almidones, transportador de azúcares, tales como dextrosa, manitol, lactosa y transportadores relacionados, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes de desintegración y similares. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden recubrirse de forma entérica o liberarse sostenidamente por técnicas convencionales.

Para las formulaciones parenterales, el transportador comprenderá usualmente agua estéril o solución acuosa de cloruro de sodio, aunque se pueden incluir otros ingredientes, incluyendo aquellos que ayudan en la dispersión. Por supuesto, cuando se va a utilizar agua estéril y se mantendrán como estériles, las composiciones y transportadores también pueden esterilizarse. Las suspensiones inyectables también se pueden prepararse, en cuyo caso se pueden emplear transportadores líquidos, agentes de suspensión apropiados y similares.

Se establecen otros aspectos de la invención dentro de las reivindicaciones

Un aspecto adicional divulgado en el presente documento son compuestos para tratar una afección en un paciente que comprenden: administrar un compuesto de acuerdo con la Fórmula 1



Fórmula 1

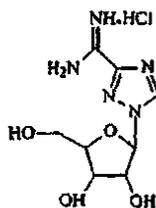
en la que el compuesto tiene configuración L.

En un aspecto, la afección se puede seleccionar del grupo que consiste en una infección por VIH, una infección por VHC, una infección por VHB, y una infección por virus del papiloma.

En otro aspecto, la afección también puede comprender una enfermedad hepática.

En este aspecto, la etapa de administración aumenta la respuesta de Tipo 1 con respecto a una respuesta de Tipo 1 en el paciente. La etapa de administración aumenta una respuesta de Tipo 1 con respecto a una respuesta de Tipo 2 en el paciente. La etapa de administración puede comprender en este aspecto administrar el compuesto en una dosis entre 0,1 mg por kg de peso corporal del paciente y 1,0 mg por kg de peso corporal del paciente.

En un aspecto aún adicional divulgado en el presente documento existen compuestos para tratar una afección en un paciente que comprenden: administrar una forma de profármaco del compuesto de acuerdo con la fórmula 1,



Fórmula 1

en la que el compuesto está en configuración L o configuración D.

En un aspecto, la afección se puede seleccionar del grupo que consiste en una infección por VIH, y una infección por VHC, una infección por VHB y una infección por el virus del papiloma humano.

5

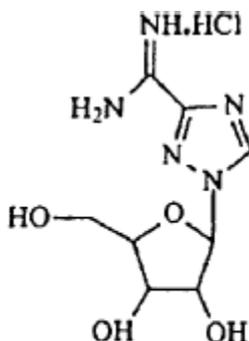
En este aspecto, la afección también puede comprender una enfermedad hepática.

10

En este aspecto, la etapa de administración aumenta una respuesta de Tipo 1 con respecto a una respuesta de Tipo 2 en el paciente. La etapa de administración puede comprender administración oral. La etapa de administración puede comprender en este aspecto administrar el compuesto en una dosis entre 0,1 mg por kg de peso corporal del paciente y 1,0 mg por kg de peso corporal del paciente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una carboxamidina de Fórmula 1 o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso en el tratamiento de una infección viral por virus de la hepatitis C (VHC) o una infección viral por virus de la hepatitis B (VHB),



Fórmula 1

- 10 en la que el compuesto está en la configuración L o en configuración D.
2. La carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la infección viral es una infección por VHC.
- 15 3. La carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que la carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formulan como una composición farmacéutica y en la que la composición farmacéutica es para la administración oral.
- 20 4. La carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con las reivindicaciones de 1 a 3, en la que la carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formulan como una composición farmacéutica y en la que la composición farmacéutica incluye una dosis de la carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma entre 0,1 mg por kg de peso corporal del paciente y 40 mg por kg de peso corporal del paciente.
- 25 5. La carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con las reivindicaciones de 1 a 4, en la que la carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma se formulan como una composición farmacéutica y en la que la composición farmacéutica comprende además un interferón.
- 30 6. La carboxamidina de Fórmula 1 o la sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el interferón en la composición farmacéutica es interferón alfa.

Síntesis de Viramidina

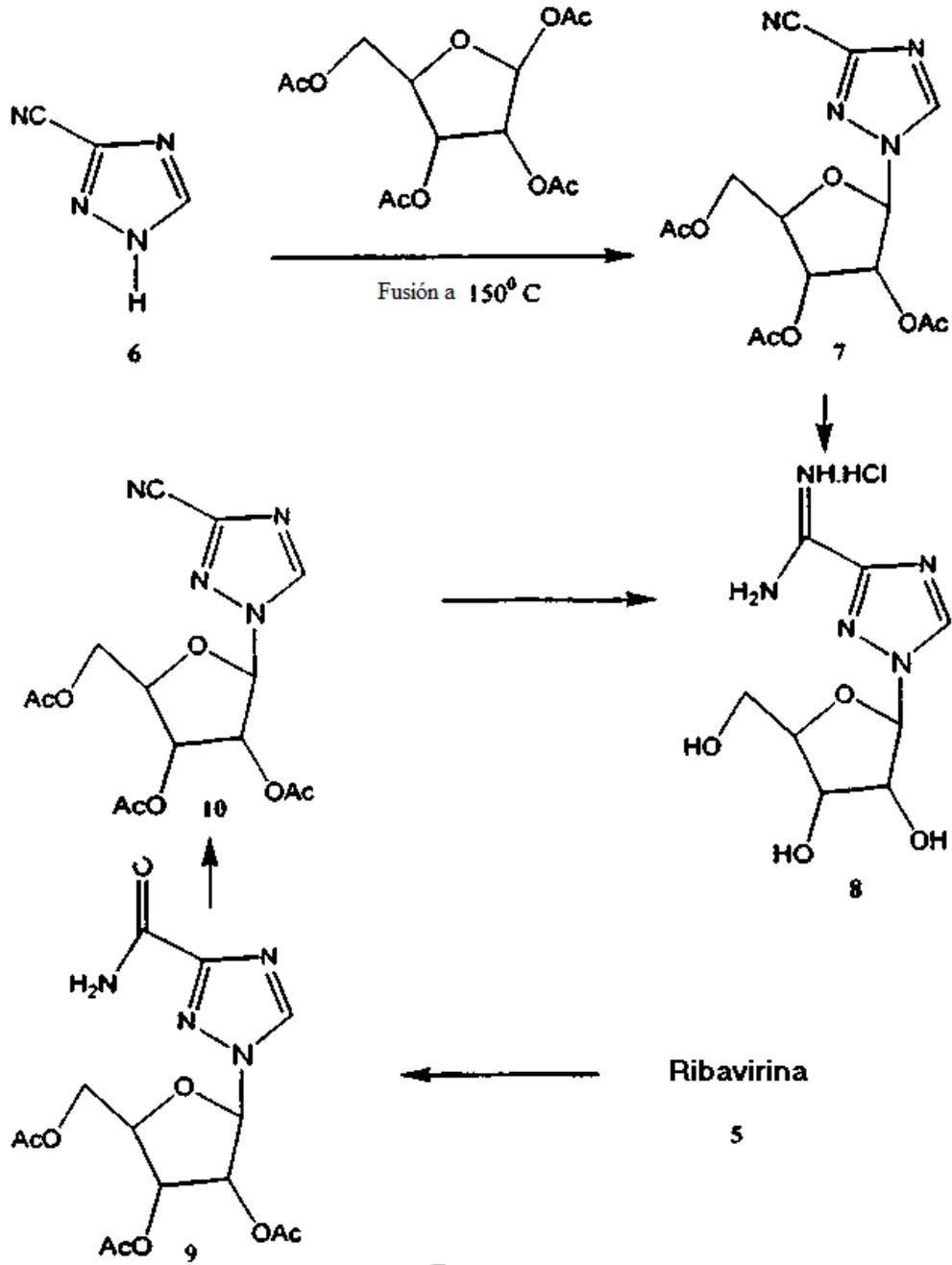


Figura 1

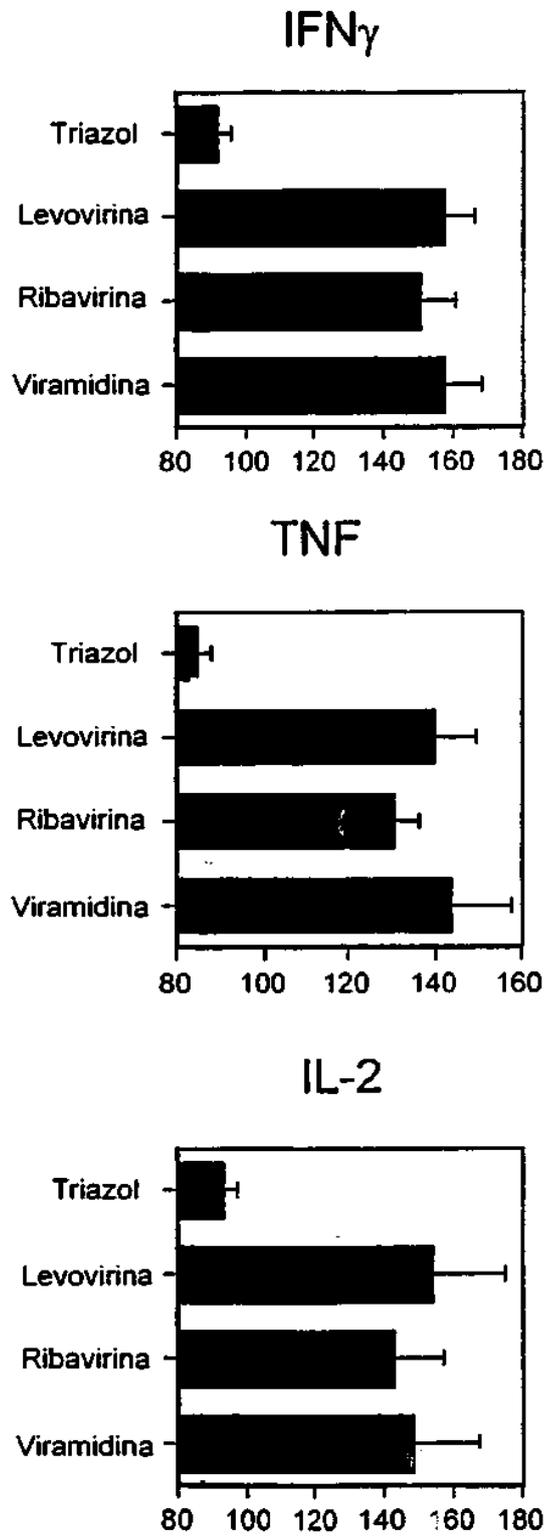


Figura 2

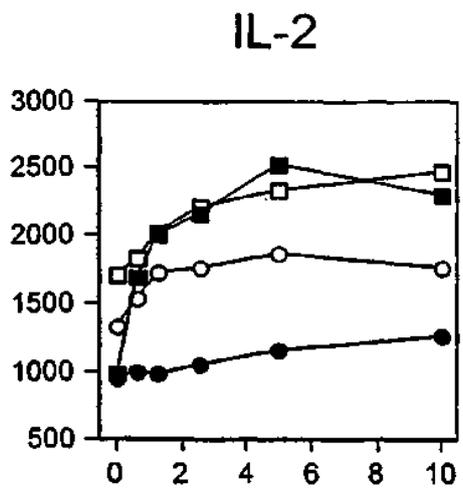
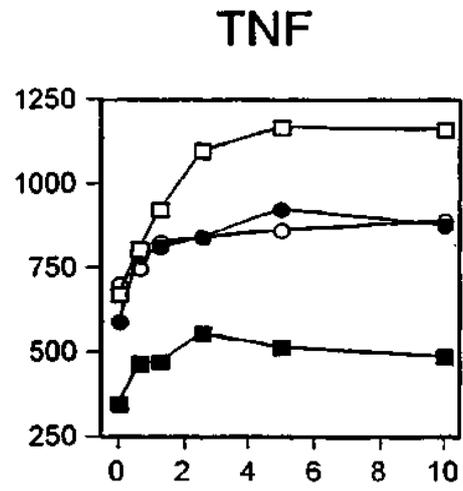
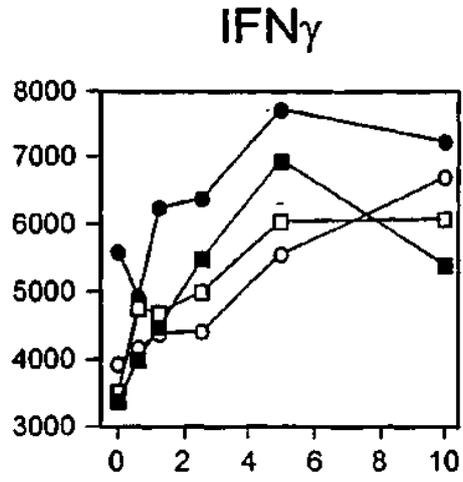
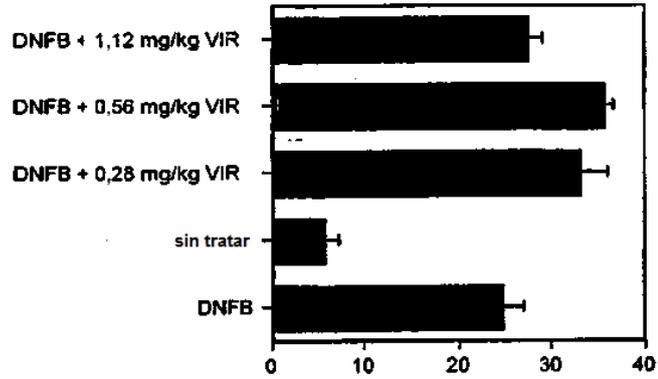
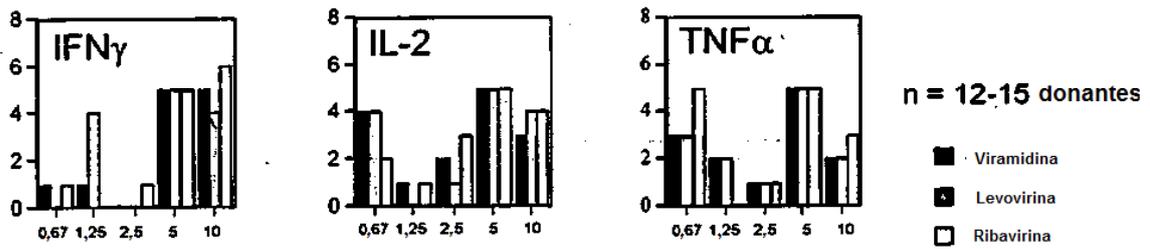


Figura 3

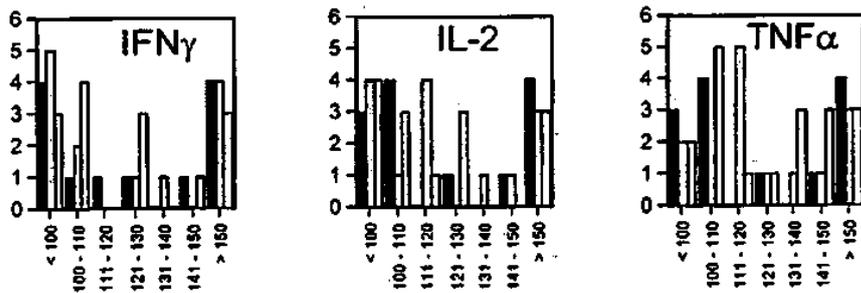
Figura 4



Comparación de Viramidina con Levovirina y Ribavirina



Pico de respuesta de concentración de nucleósido (μM)



Intervalo del pico de respuestas en el % del control activado

Figura 5