

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 137**

51 Int. Cl.:

C07F 9/38 (2006.01)
C07F 9/40 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)
C07F 9/6571 (2006.01)
C07F 9/6512 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.08.2011 PCT/US2011/050099**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **08.03.2012 WO12031045**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 11822622 (4)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2611818**

54 Título: **Derivados de éster de fosfonato y métodos de síntesis de los mismos**

30 Prioridad:

31.08.2010 US 378743 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2017

73 Titular/es:

**CHIMERIX, INC. (100.0%)
2505 Meridian Parkway, Suite 340
Durham, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

**WARE, ROY, W.;
ALMOND, MERRICK, R. y
LAMPERT, BERNHARD, M.**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 604 137 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 éster de fosfonato y métodos de síntesis de los mismos

5 **Campo técnico**

Esta divulgación se refiere de manera general a métodos adecuados para sintetizar compuestos de tosiloximetilfosfonato sustituidos. La invención encuentra utilidad, por ejemplo, en los campos de la química orgánica de síntesis y la ciencia farmacéutica.

10

Antecedentes

El enfoque de profármacos se ha usado ampliamente desde finales de la década de 1950 para aumentar la biodisponibilidad de fármacos así como el direccionamiento de fármacos tras la administración oral. Un profármaco es un compuesto que experimenta transformación dentro del organismo antes de provocar una acción terapéutica. Esta estrategia se basa en modificar químicamente un principio activo uniendo restos de profármaco a una forma farmacológicamente activa, que de manera ideal debe superar las barreras bioquímica y física que impiden el transporte farmacológico de la sustancia original. La biodisponibilidad oral limitada se atribuye habitualmente a una escasa permeabilidad de la membrana, baja solubilidad acuosa (en los líquidos gastrointestinales) o extenso metabolismo de primer paso.

Desde hace mucho tiempo se pensaba que la absorción intestinal de la mayoría de los fármacos se producía mediante difusión pasiva, en la que la solubilidad lipídica de la molécula de fármaco era el factor determinante. Sin embargo, se ha mostrado que muchos compuestos solubles en agua se mueven bien a través de membranas celulares usando mecanismos de transporte mediados por portadores especializados. Estos transportadores de membrana desempeñan un papel fundamental en la determinación de la exposición de células u organismos a una variedad de solutos, incluyendo nutrientes y subproductos celulares, así como moléculas de fármaco. Se han realizado esfuerzos por mejorar la biodisponibilidad de fármacos usando diferentes prorrastos que seleccionan como diana diversos sistemas de transporte activo presentes en el intestino delgado. Los ejemplos de sistemas de transporte incluyen transportadores peptídicos, transportadores de cationes orgánicos, transportadores de aniones orgánicos, transportadores de glucosa, transportadores de vitaminas, transportadores de ácido biliar, transportadores de ácidos grasos, transportadores de fosfato, transportadores de ácidos monocarboxílicos, transportadores de bicarbonato, transportadores de ABC, transportadores nucleosídicos y transportadores de aminoácidos, tal como se describe por H. C. Shi *et al*, en: R. Mannhold, H. Kubinyi, G. Folders, Eds., *Methods and Principles in Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, 2003; págs. 245-287. Todos estos transportadores están ubicados principalmente en la membrana de borde ciliado con distribución variable a lo largo del tracto gastrointestinal y muestran diversas especificidades de sustrato. En el documento WO2006/110656 se describen compuestos de profármacos que contienen lípidos antivirales, tales como cidofovir unido a un lípido.

Cidofovir [(S)-1-(3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil)citosina, HPMP] se ha aprobado en la clínica como tratamiento para retinitis por citomegalovirus relacionada con el SIDA. Cidofovir se conoce por su actividad de amplio espectro contra prácticamente todos los virus de ADN. Se ha mostrado que tiene potencial terapéutico no sólo contra citomegalovirus, sino también contra otros herpesvirus tales como virus del herpes simple (VHS), virus varicelozóster (VVZ), virus de Epstein-Barr (VEB) y virus del herpes humano tipos 6, 7 y 8. También tiene actividad antiviral contra adenovirus, papovavirus tales como papilomavirus y poliomavirus, poxvirus tales como virus de la viruela (el agente etiológico para la viruela) y otros orthopoxvirus tales como poxvirus del mono e iridiovirus.

La presente invención proporciona, en parte, métodos para sintetizar profármacos lipídicos de cidofovir. Un método ideal de sintetizar derivados de cidofovir proporcionará, por ejemplo, compuestos producto con alta pureza y alto rendimiento. Preferiblemente, tales métodos evitarán o minimizarán el uso de purificación mediante métodos cromatográficos. La presente invención se refiere a proporcionar una o más de estas características deseables.

Sumario de la divulgación

La presente divulgación describe una forma mórfica (forma A) de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (en el presente documento "CMX001"). La forma A de CMX001 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 19,3, 20,8 y 21,3 grados 2 θ .

En una realización, la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye además picos a aproximadamente 17,8 y 23,3 grados 2 θ .

En una realización, la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 17,8, 19,3, 20,8, 21,3 y 23,3 grados 2 θ .

En una realización, la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a

aproximadamente 5,5, 13,5, 17,8, 19,0, 19,3, 20,5, 20,8, 21,3, 23,3, 23,9, 24,9 y 25,9 grados 2 θ .

En una realización, la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 11,0, 13,5, 14,3, 17,8, 18,3, 19,0, 19,3, 20,2, 20,5, 20,8, 21,3, 22,1, 22,7, 23,3, 23,9, 24,3, 24,9, 25,6 y 25,9 grados 2 θ .

En otra realización, la forma A se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la figura 4.

En otra realización, la forma A se produce mediante un procedimiento de purificación que comprende recristalizar una preparación en bruto del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico en un disolvente orgánico, tal como alcohol (por ejemplo, metanol, etanol e isopropanol). Preferiblemente, el disolvente orgánico es metanol.

En una realización, la forma A tiene una pureza superior al 91%, por ejemplo, superior al 92,5%, superior al 95%, superior al 96%, superior al 97% o superior al 97,5%.

En una realización, la forma A tiene una pureza superior al 98%, por ejemplo, superior al 98,5%, superior al 99%, superior al 99,2%, superior al 99,5% o superior al 99,8%.

En otra realización, la forma A tiene menos del 1,5% de material N⁴-alquilado, por ejemplo, menos del 1,0% de material N⁴-alquilado o menos del 0,5% de material N⁴-alquilado.

En otra realización, la forma A está libre de material N⁴-alquilado.

La presente divulgación también describe métodos para preparar ésteres de ácido fosfónico sustituidos. En una realización, por ejemplo, la divulgación describe métodos para preparar CMX001, por ejemplo, la forma A de CMX001. Se prefiere que tales métodos permitan la preparación de CMX001 (por ejemplo, la forma A) con alta pureza y a gran escala sin necesidad de purificación mediante cromatografía.

Entonces, en una realización la divulgación describe un método mejorado para preparar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001). Una mejora comprende tratar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (en el presente documento "CMX212") con di-*terc*-butóxido de magnesio, después tratar con sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (en el presente documento "CMX203") para formar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico (en el presente documento "CMX225"). El éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico (CMX225) se hace reaccionar con un agente de eliminación de grupo protector para proporcionar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001).

En otra realización, la divulgación proporciona un método para sintetizar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico purificado (CMX001), comprendiendo el método:

(a) poner en contacto citosina con (S)-tritol glicidil éter en presencia de un carbonato de metal y un primer disolvente orgánico adecuado para formar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212);

(b) poner en contacto (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212) con sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203) en presencia de di-*terc*-butóxido de magnesio y un segundo disolvente orgánico adecuado para formar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico (CMX225);

(c) poner en contacto éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico (CMX225) con un agente de eliminación de grupo protector en presencia de metanol para formar éster [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido fosfónico en bruto (CMX001); y

(d) recristalizar el éster mono[3-(hexadeciloxi)propil] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico en bruto (CMX001) en un tercer disolvente orgánico adecuado.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un difractograma de polvo de rayos X (XRD) de CMX001, forma A (lote n.º 1).

La figura 2 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 2).

La figura 3 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 3).

5 La figura 4 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 4).

La figura 5 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 5).

10 La figura 6 es un XRD de CMX001, forma B (lote n.º 6).

La figura 7 son difractogramas de rayos X superpuestos de la forma A (lote n.º 4) y la forma B (lote n.º 6).

Las figuras 8(a)-(d) son espectros de ¹H-RMN de la forma A (lote n.º 5).

15 Las figuras 8(e)-(f) son espectros de ³¹P-RMN de la forma A (lote n.º 5).

La figura 9 es un cromatograma de HPLC de la forma A (lote n.º 5).

20 Descripción detallada de la invención

Tal como se usan en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “una” y “el/la” incluyen referentes en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a “un reactante” incluye no sólo un único reactante sino también una combinación o mezcla de dos o más reactantes diferentes, la referencia a un “un sustituyente” incluye un único sustituyente así como dos o más sustituyentes y similares.

25 Tal como se usan en el presente documento, se pretende que las frases “por ejemplo”, “como ejemplo”, “tal como” o “incluyendo” introduzcan ejemplos que aclaran adicionalmente un objeto más general. Estos ejemplos se proporcionan únicamente como ayuda para entender la divulgación y no se pretende que sean limitativos de ninguna manera. Además tal como se usan en el presente documento, los términos “puede”, “opcional”, “opcionalmente” o “puede opcionalmente” significan que la circunstancia descrita a continuación puede producirse o no, de modo que la descripción incluye casos en los que se produce la circunstancia y casos en los que no se produce. Por ejemplo, la frase “opcionalmente presente” significa que un objeto puede estar presente o no, y, por tanto, la descripción incluye casos en los que el objeto está presente y casos en los que el objeto no está presente.

35 Al describir y reivindicar la presente invención, se usará la siguiente terminología según las definiciones expuestas a continuación.

40 Tal como se usa en el presente documento, no se pretende que la frase “que tiene la fórmula” o “que tiene la estructura” sea limitativa y se usa de la misma manera en la que se usa comúnmente el término “que comprende”. El término “independientemente seleccionado de” se usa en el presente documento para indicar que los elementos mencionados, por ejemplo, grupos R o similares, pueden ser idénticos o diferentes.

45 El término “alquilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, ramificado o no ramificado, que contiene normalmente, aunque no necesariamente, de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *t*-butilo, octilo, decilo y similares, así como grupos cicloalquilo tales como ciclopentilo, ciclohexilo y similares. Generalmente, aunque no necesariamente, los grupos alquilo en el presente documento pueden contener de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono y tales grupos pueden contener de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. El término “alquilo inferior” se refiere a un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. “Alquilo sustituido” se refiere a alquilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos “alquilo que contiene heteroátomos” y “heteroalquilo” se refieren a un sustituyente alquilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, tal como se describe con más detalle a continuación.

55 El término “alqueno” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, *n*-propeno, isopropeno, *n*-buteno, isobuteno, octeno, deceno, tetradeceno, hexadeceno, eicoseno, tetracoseno y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alqueno en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y por ejemplo pueden contener de 2 a 12 átomos de carbono. El término “alqueno inferior” se refiere a un grupo alqueno de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alqueno sustituido” se refiere a alqueno sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos “alqueno que contiene heteroátomos” y “heteroalqueno” se refieren a alqueno en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo.

65 El término “alquino” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etino, *n*-propino y

similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y tales grupos pueden contener además de 2 a 12 átomos de carbono. El término "alquinilo inferior" se refiere a un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término "alquinilo sustituido" se refiere a un alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos "alquinilo que contiene heteroátomos" y "heteroalquinilo" se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo.

El término "alcoxilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo alquilo unido a través de una única unión éter terminal; es decir, un grupo "alcoxilo" puede representarse como -O-alquilo en el que alquilo es tal como se definió anteriormente. Un grupo "alcoxilo inferior" grupo se refiere a un grupo alcoxilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, *n*-propoxilo, isopropoxilo, *t*-butiloxilo, etc. Los sustituyentes identificados como "alcoxilo C₁-C₆" o "alcoxilo inferior" en el presente documento pueden contener, por ejemplo, de 1 a 3 átomos de carbono y como ejemplo adicional, tales sustituyentes pueden contener 1 ó 2 átomos de carbono (es decir, metoxilo y etoxilo).

El término "arilo" tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático que contiene generalmente, aunque no necesariamente, de 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí, unidos directamente o unidos indirectamente (de tal manera que los diferentes anillos aromáticos están unidos a un grupo común tal como un resto metileno o etileno). Los grupos arilo pueden contener, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono y como ejemplo adicional, los grupos arilo pueden contener de 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden contener un anillo aromático o dos anillos aromáticos condensados o unidos, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, difenil éter, difenilamina, benzofenona y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos "arilo que contiene heteroátomos" y "heteroarilo" se refieren a sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, tal como se describirá con más detalle a continuación. Si no se indica lo contrario, el término "arilo" incluye sustituyentes aromáticos no sustituidos, sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo y el término "alcarilo" se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo, en los que "alquilo" y "arilo" son tal como se definieron anteriormente. En general, los grupos aralquilo y alcarilo en el presente documento contienen de 6 a 30 átomos de carbono. Los grupos aralquilo y alcarilo pueden contener, por ejemplo, de 6 a 20 átomos de carbono y como ejemplo adicional, tales grupos pueden contener de 6 a 12 átomos de carbono.

El término "amino" se usa en el presente documento para hacer referencia al grupo -NZ¹Z² en el que Z¹ y Z² son hidrógeno o sustituyentes distintos de hidrógeno, incluyendo los sustituyentes distintos de hidrógeno, por ejemplo, alquilo, arilo, alqueno, aralquilo y variantes sustituidas y/o que contienen heteroátomos de los mismos.

Los términos "halo" y "halógeno" se usan en el sentido convencional para hacer referencia a sustituyente cloro, bromo, fluoro o yodo.

El término "que contiene heteroátomos" tal como en un "grupo alquilo que contiene heteroátomos" (también denominado grupo "heteroalquilo") o un "grupo arilo que contiene heteroátomos" (también denominado grupo "heteroarilo") se refiere a una molécula, unión o sustituyente en el que uno o más átomos de carbono se sustituyen por un átomo distinto de carbono, por ejemplo, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o silicio, normalmente nitrógeno, oxígeno o azufre. De manera similar, el término "heteroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene heteroátomos, el término "heterocíclico" se refiere a un sustituyente cíclico que contiene heteroátomos, los términos "heteroarilo" y "heteroaromático" respectivamente se refieren a sustituyentes "arilo" y "aromático" que contienen heteroátomos, y similares. Los ejemplos de grupos heteroalquilo incluyen alcoxilarilo, alquilo sustituido con alquilsulfanil, aminoalquilo N-alquilado y similares. Los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolidinilo, piridinilo, quinolinilo, indolilo, furilo, pirimidinilo, imidazolilo, 1,2,4-triazolilo, tetrazolilo, etc., y ejemplos de grupos alicíclicos que contienen heteroátomos son pirrolidino, morfolino, piperazino, piperidino, tetrahidrofurano, etc.

"Hidrocarbilo" se refiere a radicales hidrocarbilo univalentes que contienen de 1 a aproximadamente 30 átomos de carbono, incluyendo de 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono, incluyendo además de 1 a aproximadamente 18 átomos de carbono e incluyendo además de aproximadamente 1 a 12 átomos de carbono, incluyendo especies lineales, ramificadas, cíclicas, saturadas y no saturadas, tales como grupos alquilo, grupos alqueno, grupos arilo y similares. "Hidrocarbilo sustituido" se refiere a hidrocarbilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y el término "hidrocarbilo que contiene heteroátomos" se refiere a hidrocarbilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo.

Por "sustituido", tal como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido", y similares, tal como se menciona en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, quiere decirse que el resto hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se sustituye por uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos

funcionales y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂ e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquenilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquenilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquenilo C₂-C₆), alquinilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquinilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquinilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquinilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀ e incluyendo además arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀ e incluyendo además aralquilo C₆-C₁₂).

Por "grupo funcional", tal como se menciona en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, quiere decirse un grupo distinto de hidrógeno que comprende una o más funcionalidades distintas de hidrocarburo. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen, sin limitación: halo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxilo C₁-C₂₄, alqueniloxilo C₂-C₂₄, alquiniloxilo C₂-C₂₄, ariloxilo C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquilcarbonilo C₂-C₂₄ (-CO-alquilo) y arilcarbonilo C₆-C₂₀ (-CO-arilo)), aciloxilo (-O-acilo), alcoxicarbonilo C₂-C₂₄ (-CO-O-alquilo), ariloxicarbonilo C₆-C₂₀ (-CO-O-arilo), halocarbonilo (-CO)-X en el que X es halo, alquilcarbonato C₂-C₂₄ (-O-(CO)-O-alquilo), arilcarbonato C₆-C₂₀ (-O-(CO)-O-arilo), carboxilo (-COOH), carboxilato (-COO-), carbamoilo (-CO)-NH₂, alquilcarbamoilo C₁-C₂₄ monosustituido (-CO)-NH(alquil C₁-C₂₄), alquilcarbamoilo disustituido (-CO)-N(alquil C₁-C₂₄)₂, arilcarbamoilo monosustituido (-CO)-NH-arilo, tiocarbamoilo (-CS)-NH₂, carbamido (-NH-(CO)-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N⁺≡C-), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N⁺≡C-), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N⁺=N⁻), formilo (-CO)-H, tioformilo (-CS)-H, amino (-NH₂), amino mono y di-(alquil C₁-C₂₄)-sustituido, amino mono y di-(aril C₅-C₂₀)-sustituido, alquilamido C₂-C₂₄ (-NH-(CO)-alquilo), arilamido C₅-C₂₀ (-NH-(CO)-arilo), imino (-CR=NH en el que R = hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, alcarilo C₆-C₂₀, aralquilo C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfuro (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O-), alquilsulfanilo C₁-C₂₄ (-S-alquilo; también denominado "alquiltio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también denominado "ariltio"), alquilsulfino C₁-C₂₄ (-SO-alquilo), arilsulfino C₅-C₂₀ (-SO-arilo), alquilsulfonilo C₁-C₂₄ (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), fosfona (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O-)₂), fosfinato (-P(O)(O-)), fosfo (-PO₂) y fosfino (-PH₂), fosfino mono y di-(alquil C₁-C₂₄)-sustituido, fosfino mono y di-(aril C₅-C₂₀)-sustituido; y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂ e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquenilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquenilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquenilo C₂-C₆), alquinilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquinilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquinilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquinilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀ e incluyendo además arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀ e incluyendo además aralquilo C₆-C₁₂). Además, los grupos funcionales mencionados anteriormente pueden estar, si lo permite un grupo particular, sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los indicados anteriormente de manera específica. De manera similar, los restos hidrocarbilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los indicados específicamente.

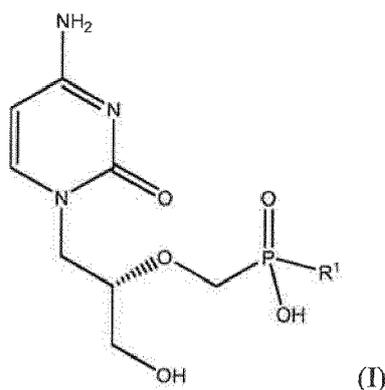
Se apreciará que algunas de las definiciones mencionadas anteriormente pueden solaparse, de tal manera que algunos restos químicos pueden entrar dentro de más de una definición.

Cuando el término "sustituido" aparece después de una lista de posibles grupos sustituidos, se pretende que el término se aplique a todos los miembros de ese grupo. Por ejemplo, la frase "alquilo y arilo sustituidos" debe interpretarse como "alquilo sustituido y arilo sustituido."

Al estar dos restos "conectados" se pretende que incluyan casos en los que los dos restos están directamente unidos entre sí, así como casos en los que está presente un resto de unión entre los dos restos. Los restos de unión pueden incluir grupos tales como heteroátomos, alquilenilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilenilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilenilo C₁-C₁₂ e incluyendo además alquilenilo C₁-C₆), alquenilenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquenilenilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquenilenilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquenilenilo C₂-C₆), alquinilenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquinilenilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquinilenilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquinilenilo C₂-C₆), arilenilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilenilo C₅-C₂₀ e incluyendo además arilenilo C₅-C₁₂) y aralquilenilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilenilo C₆-C₂₀ e incluyendo además aralquilenilo C₆-C₁₂).

La divulgación proporciona métodos de síntesis para ésteres de ácido fosfónico sustituidos. En determinados aspectos, entonces la divulgación proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de fórmula (I):

55



en la que:

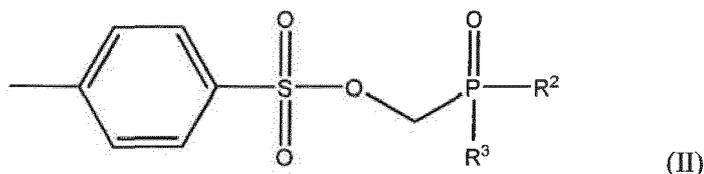
- 5 R¹ es alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido o alcoxi C₁-C₃₀-alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido; o un enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla de los mismos.

En otra realización, R¹ es alcoxi C₁₀-C₃₀-alcoxi C₂-C₄-.

- 10 En otra realización, R¹ es hexadeciloxipropiloxi-.

La divulgación también proporciona métodos de síntesis para fosfonatos sustituidos, particularmente tosiloximetil-fosfonatos sustituidos. Entonces, en determinados aspectos la divulgación proporciona métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de fórmula II:

15



en la que:

- 20 R² es alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido o alcoxi C₁-C₃₀-alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido;

R³ es OR⁴ u O⁻A⁺;

- 25 R⁴ es H o alquilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido; y

A⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺.

En otra realización, R³ es O⁻A⁺ y R² es alcoxi C₁₀-C₃₀-alcoxi C₂-C₄-. Por ejemplo, A⁺ es Na⁺ y R² es alcoxi C₁₀-C₃₀-propiloxi-.

30

En otra realización, R³ es O⁻A⁺ y R² es hexadeciloxipropiloxi-.

Compuestos que tienen la estructura de fórmula I se preparan preferiblemente mediante una reacción de alquilación entre CMX212 y un compuesto que tiene la estructura de fórmula II.

35

Compuestos que tienen la estructura de fórmula II se aíslan preferiblemente a partir de un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, tras añadir un agente de extinción y ajustar el pH a 2,0.

- 40 La presente divulgación proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de fórmulas I y II. La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos dados a conocer de la presente invención según los siguientes esquemas y tal como se muestra en los ejemplos.

A lo largo de la descripción, cuando se describen composiciones como que tienen, incluyen o comprenden componentes específicos, se contempla que las composiciones también consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes mencionados. De manera similar, cuando se describen métodos o procedimientos como que tienen, incluyen o comprenden etapas de procedimiento específicas, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procedimiento mencionadas. Además, debe entenderse que el orden de las etapas o el orden para realizar determinadas acciones es irrelevante siempre que la invención pueda

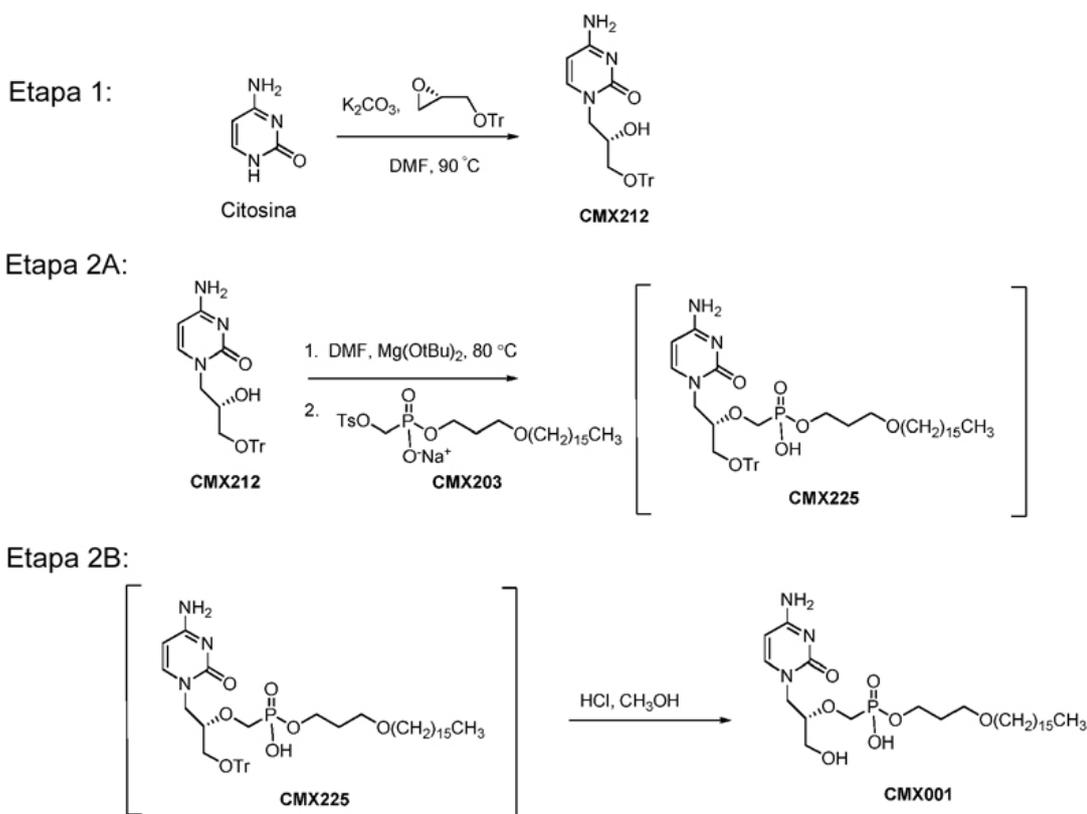
45

seguir realizándose. Además, dos o más etapas o acciones pueden realizarse simultáneamente.

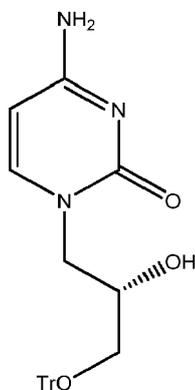
Los procedimientos de síntesis de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por tanto pueden usarse diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o cerca del final del procedimiento global, aunque puede ser deseable en determinados casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

Procedimiento A: Síntesis de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001)

Esquema 1

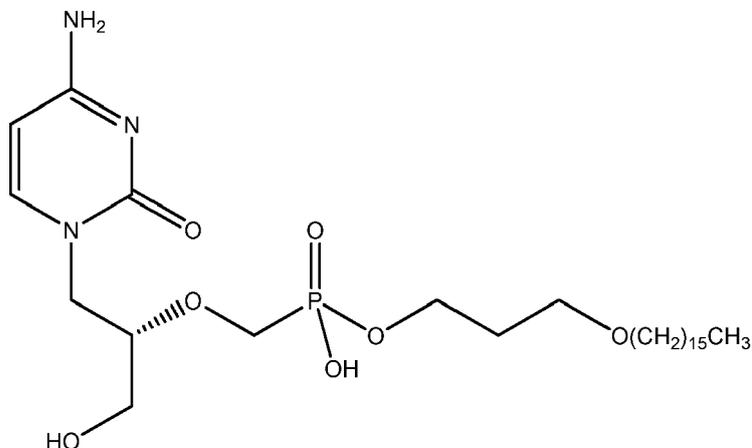


Etapa 1: Síntesis de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212)



Este compuesto se prepara poniendo en contacto citosina con (S)-tritol glicidil éter en presencia de una pequeña cantidad de una base adecuada tal como un carbonato de metal (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, alcohol *terc*-amílico) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 60 a 120°C) hasta completarse la reacción, normalmente de aproximadamente 4 a 14 horas, por ejemplo de aproximadamente 8 a 10 horas.

Etapas 2A y 2B: Síntesis de éster mono[3-(hexadeciloxi)propil] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001)



5 Este compuesto se prepara poniendo en contacto CMX212 con CMX203 en presencia de una base adecuada tal como un alcóxido de metal (por ejemplo, di-*terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-amilalcóxido de sodio, *terc*-butóxido de potasio, metóxido de sodio), hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de sodio, hidruro de potasio) o amida de metal (por ejemplo, bis(trimetilsilil)amida de litio) en un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 50 a 110°C) hasta completarse la reacción, normalmente de aproximadamente 0,25 a cinco horas, por ejemplo de aproximadamente dos a cuatro horas. Se somete la mezcla de reacción en bruto a un tratamiento final acuoso. Se extrae el producto en bruto con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano, etc.) y se concentra el disolvente orgánico para dar CMX225 en bruto. Se pone el CMX225 en bruto en contacto con un agente de desprotección adecuado (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, cloruro de acetilo) en un disolvente orgánico (por ejemplo, metanol) hasta completarse la reacción, normalmente de una a seis horas, por ejemplo de dos a tres horas. Se recrystaliza el CMX001 en bruto usando un sistema de disolvente adecuado (por ejemplo, metanol/acetona/agua, etanol, metanol). Di-*terc*-butóxido de magnesio está disponible comercialmente de Chemetall (Kings Mountain, NC).

10 Se apreciará que, aunque una amplia variedad de condiciones de reacción son adecuadas para proporcionar la alquilación de CMX212, determinadas condiciones de reacción son las más preferidas ya que producen la mayor cantidad de producto y/o proporcionan un producto que tiene la pureza más alta. En particular, di-*terc*-butóxido de magnesio es un alcóxido de metal preferido.

15 Se apreciará que se requiere una reacción de desprotección con el fin de completar la transformación de CMX225 a CMX001. En particular, debe eliminarse el grupo de protección de O (es decir, tritilo) con el fin de obtener el hidroxilo libre presente en CMX001. Por tanto, en una realización, se obtiene CMX001 desprotegiendo CMX225 con gas cloruro de hidrógeno.

20 Se apreciará que, aunque varios métodos en la técnica que describen la síntesis de CMX001 dan como resultado la formación de una sal de CMX001, por ejemplo, la sal de sodio de CMX001, la presente invención proporciona métodos directos para sintetizar CMX001 como el ácido libre sin la formación de sal intermedia.

25 En el procedimiento A se representa una realización preferida de la invención. El procedimiento describe un método mejorado para preparar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001). En el presente documento se describen las etapas 1, 2A y 2B.

30 Con referencia a la etapa 1 del procedimiento A, se prepara (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212) poniendo en contacto citosina con (S)-tritil glicidil éter en presencia de una pequeña cantidad de una base adecuada tal como un carbonato de metal (por ejemplo, carbonato de potasio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, alcohol *terc*-amílico) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 60 a 120°C) hasta completarse la reacción. En métodos preferidos, no se necesita purificación de CMX212 mediante cromatografía en columna.

35 En otra realización, la síntesis de CMX212 da como resultado un rendimiento mejorado con respecto a otros métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la síntesis de CMX212 da como resultado un rendimiento superior al 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85% o 90%.

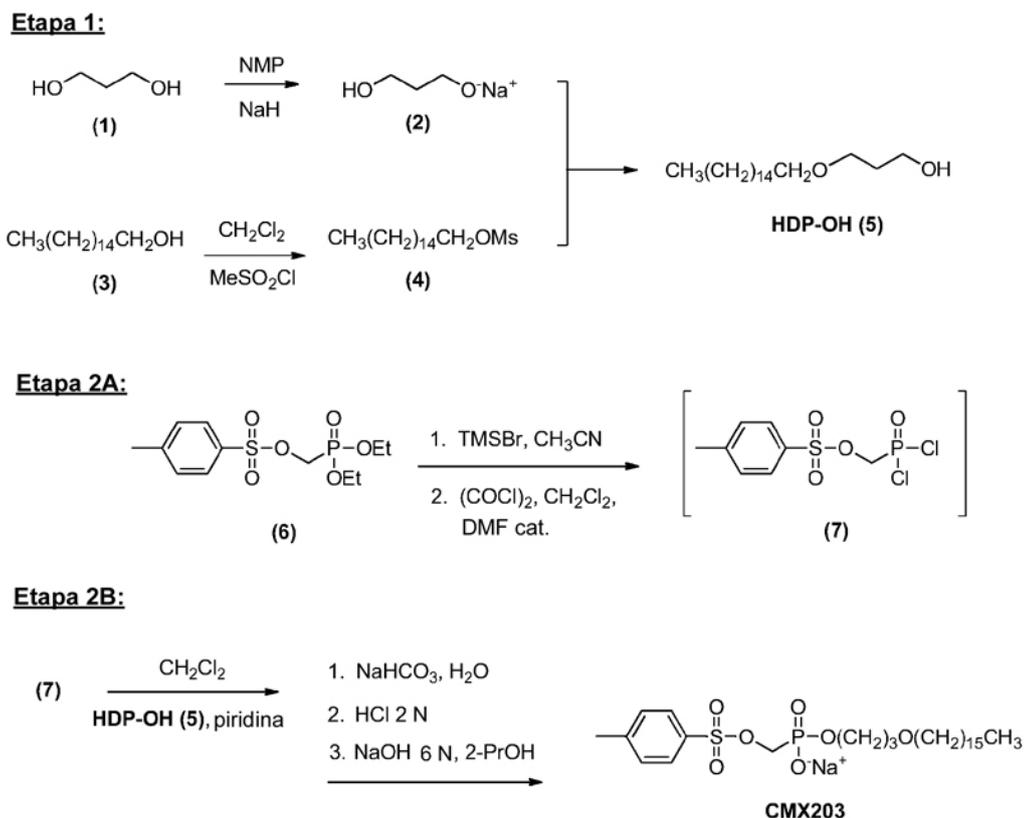
40 Posteriormente, y con referencia a la etapa 2A del procedimiento A, se prepara el éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-

- 5 fosfónico (CMX225) intermedio poniendo en contacto CMX212 con CMX203 en presencia de una base adecuada tal como un alcóxido de metal (por ejemplo, di-*terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 50 a 110°C) hasta completarse la reacción. Se somete la mezcla resultante a una extracción acuosa (por ejemplo, en condición ácida). Después se extrae CMX225 con un disolvente orgánico adecuado (por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano). En métodos preferidos, no se necesita purificación mediante cromatografía en columna. Por ejemplo, la etapa de extracción acuosa puede usarse para evitar la purificación mediante cromatografía en columna.
- 10 En otra realización, la alquilación de CMX212 no da como resultado una alquilación significativa del grupo 4-amino.
- 15 En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 5% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 4% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 3% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 2% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 1,5% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 1,0% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 0,75% de CMX212 bis-alquilado. En otra realización, la etapa 2A del procedimiento A da como resultado menos del 0,5% de CMX212 bis-alquilado.
- 20 En otra realización, se proporciona CMX212 con una pureza superior al 90% puro, por ejemplo, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.
- 25 En otra realización, se proporciona CMX212 con no más del 10% de contaminación por citosina, por ejemplo, no más del 7,5% de contaminación por citosina, no más del 5% de contaminación por citosina, no más del 2,5% de contaminación por citosina, no más del 1% de contaminación por citosina.
- 30 En otra realización, se proporciona CMX203 con una pureza superior al 80% puro, por ejemplo, superior al 82,5% puro, superior al 85% puro, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.
- 35 En otra realización, se proporciona el alcóxido de metal con una pureza superior al 85%, por ejemplo, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.
- 40 En otra realización, el alcóxido de metal es di-*terc*-butóxido de magnesio.
- 45 En otra realización, se proporciona di-*terc*-butóxido de magnesio con una pureza superior al 85%. Por ejemplo, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.
- 50 En otra realización, el alcóxido de metal es di-*terc*-butóxido de magnesio y la tasa de conversión de CMX212 y CMX203 en CMX225 es superior al 80%, 85%, 90% o 95%.
- 55 En otra realización, la temperatura adecuada para la etapa 2A del procedimiento A es de aproximadamente 80°C y la reacción se completa aproximadamente 4 horas.
- 60 En otra realización, la disolución acuosa usada para la extracción acuosa es HCl acuoso.
- 65 En otra realización, el disolvente orgánico adecuado para extraer CMX225 es acetato de isopropilo.
- En otra realización, se emplea destilación a vacío tras la etapa de extracción acuosa.
- En otra realización, el disolvente (por ejemplo, acetato de isopropilo o DMF) se cambia por metanol.
- Posteriormente y con referencia a la etapa 2B del procedimiento A, se prepara éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001) poniendo en contacto CMX225 con un agente de desprotección adecuado (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, cloruro de acetilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol) hasta completarse la reacción. Se recrystaliza CMX001 usando un sistema de disolvente adecuado (por ejemplo, metanol:acetona:agua, etanol, metanol).
- En otra realización, la desprotección de CMX225 se completa con gas cloruro de hidrógeno.
- En otra realización, la temperatura de la reacción de desprotección se mantiene a entre 0 y 20°C, por ejemplo, entre 5 y 15°C.

ES 2 604 137 T3

- En otra realización, la etapa 2B del procedimiento A se extingue con agua y el pH se ajusta a aproximadamente 2,3-2,7, por ejemplo, a aproximadamente 2,5.
- 5 En otra realización, la recristalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado produce material con una pureza superior al 91% (por ejemplo, > 92%, >93%, > 94%, >95%, > 97,5%, > 98%, > 99% o >99,5%)
- En otra realización, la recristalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado produce la forma A. Preferiblemente, la forma A tiene una pureza superior al 91% (por ejemplo, > 92%, >93%, > 94%, >95%, > 97,5%, > 98%, > 99% o >99,5%).
- 10 En una realización, la forma A no es un hidrato.
- En otra realización, la forma A es un solvato, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.
- 15 En otra realización, la forma A es un solvato no estequiométrico, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.
- En otra realización, la forma A es un solvato desolvatado, por ejemplo, un solvato de metanol desolvatado, un solvato de etanol desolvatado o un solvato de isopropanol desolvatado.
- 20 En otra realización, la recristalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado produce material con una pureza >99%, de pureza mediante AUC (área bajo la curva) por HPLC.
- 25 En otra realización, no se usa cromatografía en columna en la síntesis de CMX001.
- En otra realización, se aísla CMX001 como ácido libre.
- En otra realización, se recristaliza CMX001 en metanol.
- 30 En otra realización, se recristaliza CMX001 y se aísla en metanol a una temperatura no inferior a 20°C.
- En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 5% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 4% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 3% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 2% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 1,5% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 1,0% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 0,75% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 0,5% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 0,4% de CMX001 N⁴-alquilado. En otra realización, las etapas 2A y 2B del procedimiento A dan como resultado menos del 0,3% de CMX001 N⁴-alquilado.
- 35 En otra realización, se usa otro alcóxido de metal (por ejemplo, t-butóxido de potasio) en la etapa 2A en lugar de t-butóxido de magnesio y el nivel de CMX001 N⁴-alquilado es significativamente mayor (por ejemplo, al menos cinco veces mayor) que cuando se usa t-butóxido de magnesio.
- 40 En otra realización, se usa otro alcóxido de metal (por ejemplo, t-butóxido de potasio) en la etapa 2A en lugar de t-butóxido de magnesio y el nivel de CMX001 N⁴-alquilado es significativamente mayor (por ejemplo, al menos cinco veces mayor) que cuando se usa t-butóxido de magnesio.
- 45 En otra realización, se usa otro alcóxido de metal (por ejemplo, t-butóxido de potasio) en la etapa 2A en lugar de t-butóxido de magnesio y el nivel de CMX001 N⁴-alquilado es significativamente mayor (por ejemplo, al menos cinco veces mayor) que cuando se usa t-butóxido de magnesio.
- 50 Procedimiento B: Síntesis de sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203)

Esquema 2



Etapa 1: Síntesis de 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)

5



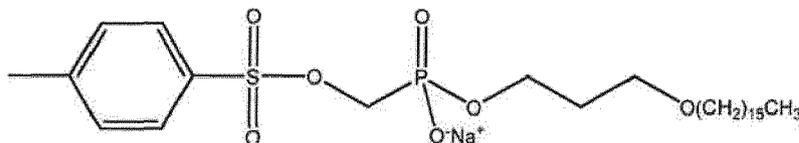
10

Se prepara metanosulfonato de hexadecilo (4) poniendo en contacto 1-hexadecanol (3) con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base adecuada tal como una amina (por ejemplo, diisopropilamina) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, temperaturas de menos de la temperatura ambiente a 30°C) hasta completarse la reacción, normalmente de 0,5 a cuatro horas, por ejemplo de una a dos horas. Se prepara 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) poniendo en contacto 1,3-propandiol (1) con (4) en presencia de una base adecuada tal como un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, N-metilpirrolidiona (NMP)) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiental a temperaturas elevadas) hasta completarse la reacción, normalmente de 12 a 28 horas.

15

Etapas 2A y 2B: Síntesis de sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-fosfónico (CMX203)

20



25

Se prepara CMX203 poniendo en contacto (tosiloxi)metilfosfonato de dietilo (6) con bromotrimetilsilano en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiental a temperaturas elevadas) hasta completarse la reacción, normalmente de una a cuatro horas, por ejemplo de una a dos horas. Se pone la mezcla resultante en contacto con un agente de halogenación (por ejemplo, cloruro de oxalilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiental) hasta completarse la reacción, normalmente de 8 a 20 horas, por ejemplo de 12 a 16 horas. Se pone el 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)metilo (7) resultante en contacto con (hexadeciloxi)propan-1-ol (5) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) hasta completarse la reacción. (Tosiloxi)metilfosfonato de dietilo está disponible comercialmente de Lacamas Laboratories (Portland, OR).

30

El procedimiento B describe un método mejorado para preparar sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-fosfónico (CMX203). En el presente documento se describen las etapas 1, 2A y 2B.

5 Con referencia a la etapa 1 del procedimiento B, se prepara 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) poniendo en contacto 1,3-propanodiol (1) con metanosulfonato de hexadecilo (4) en presencia de una base adecuada tal como un hidruro de metal (por ejemplo, hidruro de sodio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, NMP) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiental a temperatura elevada) hasta completarse la reacción.

10 En otra realización, se recrystaliza 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) en acetonitrilo.

En otra realización, se proporciona hexadecanol (3) con alta pureza. Por ejemplo, hexadecanol (3) es puro en más del 95%, puro en más del 96%, puro en más del 97%, puro en más del 98%, puro en más del 99% o puro en más del 99,5%.

15 En otra realización, se proporciona NMP con alta pureza. Específicamente, NMP no incluye una impureza química de butirolactona. Por ejemplo, NMP es pura en más del 95%, pura en más del 96%, pura en más del 97%, pura en más del 98%, pura en más del 99% o pura en más del 99,5%.

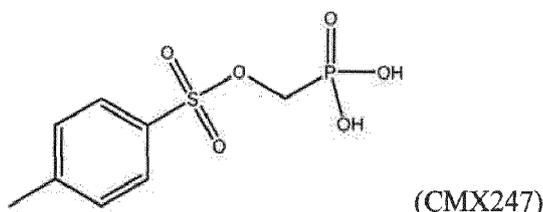
20 Posteriormente y con referencia a la etapa 2A del procedimiento B, se prepara el 4-metilbencenosulfonato de (dichlorofosforil)metilo (7) intermedio poniendo en contacto (tosiloxi)metilfosfonato de dietilo (6) con bromotrimetilsilano en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de temperatura ambiental a temperatura elevada) hasta completarse la reacción. Se pone la mezcla resultante en contacto con un agente de halogenación (por ejemplo, cloruro de oxalilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) en presencia de un catalizador adecuado (por ejemplo, N,N-dimetilformamida) a una temperatura adecuada (por ejemplo, temperatura ambiental) hasta completarse la reacción.

30 Posteriormente y con referencia a la etapa 2B del procedimiento B, se prepara CMX203 poniendo en contacto 7 con 5 en un disolvente adecuado (por ejemplo, diclorometano) con la adición de piridina a una temperatura adecuada (por ejemplo, de -5 a 5°C) hasta completarse la reacción. Se extingue la mezcla resultante con un disolvente apropiado (por ejemplo, agua). Antes de la separación, se añade disolución saturada de bicarbonato de sodio y se ajusta el pH a 2,0 con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) y se forma CMX203 como ácido libre. Después se separa la fase orgánica, se concentra y después se disuelve en un disolvente apropiado (por ejemplo, 2-propanol) y se añade hidróxido de sodio para convertir el ácido libre en CMX203. Se recoge CMX203 como precipitado. En métodos preferidos, no se necesita purificación mediante cromatografía en columna. Por ejemplo, la fase orgánica separada tras ajustar el pH no requiere purificación mediante cromatografía en columna.

40 En otra realización, la etapa 2B del procedimiento B comprende: extinguir la reacción con un agente de extinción (por ejemplo, bicarbonato de sodio); y ajustar el pH a 2 con un ácido (por ejemplo, ácido clorhídrico) antes de la separación de la fase que contiene CMX203 como ácido libre.

En otra realización, la etapa 2B del procedimiento B comprende el uso de diclorometano como disolvente en vez de otro disolvente (por ejemplo, dietil éter).

45 Durante la síntesis de CMX203, se forma ácido tosiloximetilfosfónico ("CMX247"), un subproducto, y se elimina mediante recrystalización en 2-propanol o uno de los sistemas de disolventes como se describe en el ejemplo 5.



50 En otra realización, se recrystaliza CMX203 en 2-propanol. En otra realización, se recrystaliza CMX203 en un sistema de disolvente descrito en el ejemplo 5.

En otra realización, la recrystalización de CMX203 con un sistema de disolvente adecuado produce material con una pureza $\geq 99\%$.

55 En otra realización, la recrystalización de CMX203 con un sistema de disolvente adecuado produce material con $\leq 1\%$ de CMX247, por ejemplo, $\leq 0,5\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,1\%$ o $\leq 0,01\%$.

En el presente documento se describen composiciones (por ejemplo, formas de dosificación orales) con

características farmacocinéticas deseables. Las composiciones proporcionan además el metabolismo del compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A de tal manera que los niveles en sangre del metabolito (es decir, cidofovir) permanecen por debajo del nivel al cual se produce nefrotoxicidad.

5 La presente divulgación proporciona compuestos con alta pureza o en una forma m3rfica espec3fica (por ejemplo, la forma A), composiciones descritas en el presente documento y m3todos para el tratamiento o la prevenci3n de una o m3s infecciones virales en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente. Los sujetos inmunodeficientes incluyen receptores de trasplantes de 3rganos, pacientes que se someten a hemodi3lisis, pacientes con c3ncer, pacientes que reciben f3rmacos inmunosupresores y pacientes con infecci3n por VIH. La presente divulgaci3n
10 contempla el tratamiento terap3utico y/o profil3ctico de sujetos inmunodeficientes as3 como de sujetos que corren el riesgo de volverse inmunodeficientes pero a3n no muestran s3ntomas de ser inmunodeficientes. Los ejemplos de sujetos con riesgo de volverse inmunodeficientes incluyen, sin limitaci3n, sujetos que toman f3rmacos inmunosupresores o f3rmacos quimioter3picos, sujetos que tienen c3ncer y sujetos con infecci3n por VIH.

15 Composiciones farmac3uticas

La presente divulgaci3n tambi3n proporciona composiciones farmac3uticas que comprenden un compuesto de f3rmulas I o II en combinaci3n con al menos un excipiente o portador farmac3uticamente aceptable.

20 Una "composici3n farmac3utica" es una formulaci3n que contiene un compuesto en una forma adecuada para su administraci3n a un sujeto. En una realizaci3n, la composici3n farmac3utica est3 a granel o en una forma de dosificaci3n unitaria. La forma de dosificaci3n unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una c3psula, una bolsa i.v., un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulaci3n del compuesto dado a conocer o sal, hidrato, solvato o is3mero del mismo) en una dosis unitaria de composici3n es una cantidad eficaz y var3a seg3n el tratamiento particular implicado. Un experto en la t3cnica apreciar3 que algunas veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificaci3n dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificaci3n tambi3n depender3 de la v3a de administraci3n. Se contempla una variedad de v3as, incluyendo v3a oral, pulmonar, rectal, parenteral, transd3rmica, subcut3nea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalaci3n, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificaci3n para la administraci3n t3pica o transd3rmica de un compuesto incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalatorios. En una realizaci3n, el compuesto activo se mezcla en condiciones est3riles con un portador farmac3uticamente aceptable y con cualquier conservante, tamp3n o propelente que se requiera.

35 Tal como se usa en el presente documento, la frase "farmac3uticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificaci3n que, dentro de alcance del criterio m3dico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritaci3n, respuesta al3rgica u otro problema o complicaci3n, proporcional a una raz3n de riesgo/beneficio razonable.

40 "Excipiente o portador farmac3uticamente aceptable" significa un excipiente o portador que es 3til para preparar una composici3n farmac3utica que es generalmente segura, no t3xica y no indeseable ni biol3gicamente ni de otro modo e incluye excipiente que es aceptable para su uso veterinario as3 como para su uso farmac3utico en seres humanos. Un "excipiente farmac3uticamente aceptable" tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones
45 incluye tanto uno como m3s de un excipiente de este tipo.

Una composici3n farmac3utica se formula para ser compatible con su v3a de administraci3n prevista. Los ejemplos de v3as de administraci3n incluyen administraci3n parenteral, por ejemplo, intravenosa, intrad3rmica, subcut3nea, oral (por ejemplo, por inhalaci3n), transd3rmica (t3pica) y transmucosa. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicaci3n parenteral, intrad3rmica o subcut3nea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente est3ril tal como agua para inyecci3n, soluci3n salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sint3ticos; agentes antibacterianos tales como alcohol benc3lico o metilparabenos; antioxidantes tales como 3cido asc3rbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como 3cido etilendiaminatetraac3tico; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con 3cidos o bases, tales como 3cido clorh3drico o hidr3xido de sodio. La preparaci3n parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de m3ltiples dosis hechos de vidrio o pl3stico.

60 El t3rmino "cantidad terap3uticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmac3utico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o estado identificado o para mostrar un efecto terap3utico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier m3todo de ensayo conocido en la t3cnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto depender3 del peso corporal, tama3o y salud del sujeto; la naturaleza y el grado del estado; y el producto terap3utico o combinaci3n de productos terap3uticos seleccionados para su administraci3n. Las cantidades terap3uticamente eficaces para una situaci3n dada pueden determinarse mediante experimentaci3n de rutina que est3 dentro de la habilidad y el criterio del m3dico. En un aspecto preferido, la enfermedad o el estado que va a tratarse es infecci3n viral.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente o bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o bien en modelos animales, habitualmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración apropiado y la vía de administración. Entonces puede usarse tal información para determinar dosis útiles y vías para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales para experimentación, por ejemplo, DE₅₀ (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y DL₅₀ (la dosis letal para el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón, DL₅₀/DE₅₀. Se prefieren composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

La dosificación y administración se ajustan para proporcionar niveles suficientes del/de los principio(s) activo(s) o para mantener el efecto deseado. Los factores que pueden tenerse en cuenta incluyen la intensidad del estado patológico, salud general del sujeto, edad, peso y sexo del sujeto, dieta, momento y frecuencia de administración, combinación/combinaciones de fármacos, sensibilidades de reacción y tolerancia/respuesta a la terapia. Composiciones farmacéuticas de larga duración pueden administrarse cada de 3 a 4 días, cada semana o una vez cada dos semanas dependiendo de la semivida y tasa de aclaramiento de la formulación particular.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse de una manera que se conoce generalmente, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, pulverización, emulsionamiento, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Pueden formularse composiciones farmacéuticas de una manera convencional usando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables que comprenden excipientes y/o componentes auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos activos para dar preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Evidentemente, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso inyectable incluyen dispersiones o disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersión o disoluciones inyectables estériles. Para administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina tamponada con fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares) y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes indicados anteriormente, según se requiera, seguido por filtración mediante esterilización. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los indicados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, métodos de preparación son secado a vacío y liofilización que proporciona un polvo del principio activo más cualquier componente adicional deseado a partir de una disolución previamente esterilizada mediante filtración de los mismos.

Las composiciones orales incluyen generalmente un diluyente inerte o un portador farmacéuticamente aceptable comestible. Pueden encerrarse en cápsulas de gelatina o comprimirse para dar comprimidos. Con el fin de la administración terapéutica oral, pueden incorporarse excipientes en el compuesto activo y usarse en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. También pueden prepararse composiciones orales usando un portador fluido para su uso como enjuague bucal, en el que el compuesto en el portador fluido se aplica por vía oral y se agita y expulsa o se traga. Pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición. Los comprimidos, pastillas, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes componentes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta, salicilato de metilo o aromatizante de naranja.

Para la administración mediante inhalación, los compuestos se administran en forma de una pulverización de aerosol a partir de un dispensador o recipiente a presión, que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

5 La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, en la formulación se usan agentes de penetración apropiados para la barrera que va a atravesarse. Tales agentes de penetración se conocen generalmente en la técnica e incluyen, por ejemplo, para administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de pulverizaciones nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan para dar pomadas, ungüentos, geles o cremas tal como se conoce generalmente en la técnica.

15 Los compuestos activos pueden prepararse con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto frente a una rápida eliminación del organismo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de administración microencapsulados. Pueden usarse polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como etileno-acetato de vinilo, polianhidruros, poli(ácido glicólico), colágeno, poliortoésteres y poli(ácido láctico). Métodos para la preparación de tales formulaciones resultarán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también pueden obtenerse comercialmente de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. También pueden usarse suspensiones liposomales (incluyendo liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales frente a antígenos virales) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos pueden prepararse según métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, tal como se describe en la patente estadounidense n.º 4.522.811.

25 Resulta especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma unitaria de dosificación por su facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación tal como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente diferenciadas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto que va a tratarse; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación de la formas unitarias de dosificación viene dictada por, y depende directamente de, las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que debe lograrse.

35 En aplicaciones terapéuticas, las dosificaciones de las composiciones farmacéuticas varían dependiendo del agente, la edad, el peso y el estado clínico del paciente receptor y la experiencia y el criterio del médico o profesional sanitario que administra la terapia, entre otros factores que afectan a la dosificación seleccionada. Las dosificaciones pueden oscilar entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg. En aspectos preferidos, las dosificaciones pueden oscilar entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg. En un aspecto, la dosis estará en el intervalo de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1 g; de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 500 mg; de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 400 mg; de aproximadamente 40 mg a aproximadamente 400 mg; o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg, en dosis individuales, divididas o continuas (dosis que puede ajustarse para el peso del paciente en kg, el área de superficie corporal en m² y la edad en años). En determinadas realizaciones, la cantidad por forma de dosificación puede ser de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, por ejemplo, de aproximadamente 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 ó 100 mg o más. En una realización, la cantidad puede ser de aproximadamente 20 mg. En una realización, la cantidad puede ser de aproximadamente 50 mg.

45 En otra realización, la divulgación proporciona composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas) con características farmacocinéticas deseables. Por ejemplo, las composiciones pueden proporcionar un nivel en sangre del compuesto de fórmula (I) que, tras el metabolismo para dar la forma terapéuticamente activa (es decir, cidofovir), da como resultado niveles en sangre del metabolito que no inducen toxicidad (por ejemplo, nefrotoxicidad).

50 Una cantidad eficaz de un agente farmacéutico es aquella que proporciona una mejora identificable de manera objetiva tal como se observa por el médico u otro observador cualificado. Tal como se usa en el presente documento, el término "manera eficaz con respecto a la dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o una célula.

55 En otra realización, CMX001 puede administrarse a un sujeto como una única dosis. En otra realización, CMX001 puede administrarse a un sujeto en múltiples dosis. Pueden administrarse múltiples dosis de manera regular, por ejemplo, una vez cada 12 horas, una vez al día, cada 2 días, cada 3 días, cada 4 días, cada 5 días, cada 6 días, cada 7 días, cada 8 días, cada 9 días, cada 10 días, cada 11 días, cada 12 días, cada 13 días, cada 14 días o cada 15 días. Por ejemplo, pueden administrarse dosis dos veces por semana. Además, cada dosis individual puede administrarse con la misma dosificación o con una diferente.

60 Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 2 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 1 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de

2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 3 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 4 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 4 mg/kg.

5 También pueden administrarse múltiples dosis a intervalos de tiempo variables. Por ejemplo, las primeras 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o más dosis pueden administrarse a un intervalo de 6 días seguidas por dosis adicionales administradas a un intervalo de 7 días. Por ejemplo, las primeras 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 o más dosis pueden administrarse a un intervalo de 7 días seguidas por dosis adicionales administradas a un intervalo de 3 días.

10 En otra realización, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de infección viral en un sujeto, en la que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano a una dosificación de 2 mg/kg de dicho compuesto, proporciona un AUC_{0-inf} de dicho compuesto de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 h*ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 2500 a aproximadamente 3000 h*ng/ml. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} de dicho compuesto es de aproximadamente 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 15 3800, 3900 ó 4000 h*ng/ml o cualquier intervalo entre los mismos. El AUC_{0-inf} puede determinarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica y tal como se describe en los ejemplos en el presente documento.

20 En otra realización, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de infección viral en un sujeto, en la que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano a una dosificación de 2 mg/kg de dicho compuesto, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho compuesto de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 200 a aproximadamente 400 ng/ml. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto es de aproximadamente 100, 110, 120, 130, 140, 150, 25 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490 ó 500 ng/ml o cualquier intervalo entre los mismos. La $C_{m\acute{a}x}$ puede determinarse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica y tal como se describe en los ejemplos en el presente documento.

30 En otra realización, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de infección viral en un sujeto, en la que dicha forma de dosificación oral, tras la administración a un ser humano a una dosificación de 2 mg/kg de dicho compuesto de fórmula (I) y el metabolismo de dicho compuesto de fórmula (I) para dar cidofovir, proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de dicho cidofovir que es inferior a aproximadamente el 30% de la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho compuesto de fórmula (I), por ejemplo, inferior a aproximadamente el 20% de la $C_{m\acute{a}x}$ de dicho compuesto de fórmula (I). En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito (es decir, cidofovir) es inferior a aproximadamente el 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% o 10% de la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto de fórmula (I).

40 En otra realización, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A, en la que tras la administración a un ser humano a una dosificación de 2 mg/kg de dicho compuesto de fórmula (I), proporciona un AUC_{0-inf} de cidofovir de aproximadamente 1000 a aproximadamente 5000 h*ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 1500 a aproximadamente 4000 h*ng/ml. En algunas realizaciones, el AUC_{0-inf} de cidofovir es de aproximadamente 1000, 45 1100, 1200, 1300, 1400, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900, 3000, 3100, 3200, 3300, 3400, 3500, 3600, 3700, 3800, 3900, 4000, 4100, 4200, 4300, 4400, 4500, 4600, 4700, 4800, 4900 ó 5000 h*ng/ml o cualquier intervalo entre los mismos.

50 En otra realización, la divulgación proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la forma A, en la que tras la administración a un ser humano a una dosificación de 2 mg/kg de dicho compuesto de fórmula (I), proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ de cidofovir de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 ng/ml, por ejemplo, de aproximadamente 20 a aproximadamente 70 ng/ml. En algunas realizaciones, la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto de fórmula (I) es de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 55 60, 70, 80, 90 ó 100 ng/ml o cualquier intervalo entre los mismos.

En determinadas realizaciones, la forma de dosificación oral proporciona más de una de las características farmacocinéticas descritas anteriormente, por ejemplo, el AUC_{0-inf} o la $C_{m\acute{a}x}$ del compuesto de fórmula (I) o el metabolito (es decir, cidofovir) o la razón de $C_{m\acute{a}x}$ del metabolito (es decir, cidofovir) con respecto al compuesto de fórmula (I), por ejemplo, 2, 3, 4 o más de las características farmacocinéticas en cualquier combinación.

60 El comportamiento farmacocinético de una composición variará en cierta medida de un sujeto a otro sujeto dentro de una población. Los números descritos anteriormente se basan en el comportamiento promedio en una población.

65 Las composiciones farmacéuticas pueden incluirse en un recipiente, envase o dispensador junto con instrucciones de administración.

Los compuestos pueden formar adicionalmente sales.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de compuestos en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, Laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los aminoácidos que se producen de manera habitual, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido mucónico y similares.

Pueden formarse sales cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se sustituye por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dietilamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, imidazol, lisina, arginina, morfolina, 2-hidroxietilmorfolina, dibenciletilendiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en el presente documento, de la misma sal.

Los compuestos también pueden prepararse como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo funcional ácido carboxílico en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un éster metílico, etílico u otro. Además, un grupo alcohol en un compuesto puede convertirse en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos también pueden prepararse como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo *in vivo*.

Se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.).

Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier portador unido de manera covalente que libere el fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando se administra tal profármaco a un sujeto. Los profármacos se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, o bien mediante manipulación de rutina o bien *in vivo*, para dar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), N-bases de Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol-ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído en los compuestos.

Véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

Los compuestos, o sales, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucal, sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en la técnica reconocerá las ventajas de determinadas vías de administración.

La pauta posológica usando los compuestos se selecciona según una variedad de factores incluyendo tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la intensidad del estado que va a tratarse; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario con experiencia habitual puede determinar fácilmente y recomendar la cantidad eficaz del fármaco requerida para prevenir, contrarrestar o detener la progresión del estado.

Pueden encontrarse técnicas para formulación y administración de los compuestos dados a conocer en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

Se apreciará que los métodos dados a conocer en el presente documento son adecuados para preparaciones tanto a gran escala como a pequeña escala de los compuestos deseados. En realizaciones preferidas de los métodos descritos en el presente documento, los ésteres de fosfonato pueden prepararse a gran escala, por ejemplo a una escala de producción industrial en lugar de una escala experimental/de laboratorio. Por ejemplo, un procedimiento de tipo discontinuo según los métodos de la divulgación permite la preparación de lotes de al menos 1 g o al menos 5 g o al menos 10 g o al menos 100 g o al menos 1 kg o al menos 100 kg de producto de éster de fosfonato. Además, los métodos permiten la preparación de un producto de éster de fosfonato que tiene una pureza de al menos el 98% o al menos el 98,5% según se mide mediante HPLC. En realizaciones preferidas según la divulgación, estos productos se obtienen en una secuencia de reacción que no implica purificación mediante ninguna forma de cromatografía (por ejemplo, cromatografía de gases, HPLC, CL preparativa, cromatografía de exclusión molecular y similares).

Todos los porcentajes y razones usados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención resultan evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención.

Ejemplos

A menos que se especifique lo contrario, los instrumentos y parámetros analíticos usados para los compuestos descritos en los ejemplos son los siguientes:

Se adquirieron los datos de RMN con un instrumento Jeol 300, modelo JNM-ECP300. La muestra eran muestras para RMN de CMX212 que se prepararon en D6-DMSO (~10 mg/ml). Las muestras para RMN de CMX001 eran disoluciones en D3-MeOD saturadas con CMX001.

Se recopilaron los datos de XRD con un instrumento Rigaku Ultima IV con radiación $K\alpha$ de Cu (40 kV, 44 mA) de desde 2 hasta 50 grados 2-theta a una velocidad de barrido de 2 grados/min y ancho de toma de muestras de 0,020 grados. Se extendieron las muestras en polvo sobre portamuestras convencionales (portaobjetos de vidrio). Se usó un dispositivo de rotación de muestras durante el análisis (60 rpm).

El instrumento para HPLC usado fue un instrumento de la serie 1100 de Agilent. Los detalles analíticos son los siguientes:

Reactivos y materiales

Agua (H₂O), de calidad cromatográfica

Metanol (MeOH), de calidad cromatográfica

Acetato de amonio, de grado ACS

Etilendiaminotetraacetato de disodio (EDTA), de grado ACS

Patrón de referencia de citosina

ACC-338.1 (CMX212) patrón de referencia

Patrón de impurezas de bis-tritilo

Jeringa dotada de un filtro de jeringa de 0,45 μ m

Columna: Phenomenex Synergi Polar-RP, 150 mm x 3 mm, 4 µm de tamaño de partícula.

Preparación de fases móviles

5 Disolución tampón 50 mM:

Combinar 3,85 g de acetato de amonio y 18,6 mg de EDTA de disodio con 1000 ml de agua y mezclar para disolver los sólidos. Filtrar a través de un filtro de 0,45 µm.

10 Fase móvil A: disolución tampón 50 mM/metanol (35/65)

Combinar 350 ml de disolución tampón 50 mM y 650 ml de metanol. Mezclar bien y sonicar durante 5 minutos para desgasificar.

15 Fase móvil B: metanol al 100%

Parámetros operativos

Detección: UV a 274 nm o 225 nm

20

Volumen de inyección: 5 µl

Temperatura de columna: 30°C

25 Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

Gradiente:

Tiempo (min)	Fase móvil B (%)
0	0
12	40
18	85
22	100
100	30
30,01	0
35	0
Tiempo de ejecución: 35 minutos	

30 Tiempos de retención aproximados:

Compuesto	RT (min)	RRT*
Citosina	1,0	0,2
CMX212	6,5	1,0
impureza de bis-tritilo	20,3	3,3
*RRT = (Tiempo de retención de la impureza de bis-tritilo) / (tiempo de retención de CMX-212)		

Ejemplo 1

35 Preparación de (S)-N¹-(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212)

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, a la temperatura ambiental se cargó un reactor con (S)-tritil glicidil éter (40,0 kg, 126,4 mol), citosina (12,8 kg, 115,2 mol), carbonato de potasio (1,7 kg, 12,3 mol) y N,N-dimetilformamida anhidra (51,2 kg) y se calentaron a 85-95°C durante 9 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 60-70°C y se extinguió con tolueno (150,4 kg). Se enfrió la suspensión resultante hasta de -5 a 0°C, se filtró, se lavó con tolueno (25,6 kg) y luego se lavó con acetona (3 x 25,7 kg). Se suspendió la torta de filtración en acetona (128,0 kg) y se calentó a aproximadamente 56°C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta por debajo de 0°C y se filtró. Se lavó la torta con acetona (25,6 kg) y se secó a vacío a 45°C hasta peso constante produciendo 32,4 kg (65,8%) de **CMX212** como un sólido de color blanco a blanquecino. La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue >99% a la longitud de onda de 274 nm y fue >98% a la longitud de onda de 225 nm. ¹H-RMN concordó con la estructura. Punto de fusión = 215°C (descomposición).

45

Tabla 1. Resumen de parámetros de reacción para **CMX212**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
Citosina	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.

(S)-tritol glicidil éter	1,0 -1,3 equiv. mol.	1,1 equiv. mol.
Carbonato de potasio	0,1-1,0 equiv. mol.	0,1 equiv. mol.
DMF	4,56-7,56 de razón molar	6,08 de razón molar
Tolueno	Del 8 al 18% p/p	12% p/p
Tiempo de reacción	De 4 a 24 horas	9 horas
Temperatura de reacción	20-120°C	90°C
Temperatura de aislamiento	De -5 a 20°C	-5°C

Ejemplo 2

Preparación de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]fosfónico (**CMX001**)

5
10
15
20
25
30

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, a la temperatura ambiental se cargó un reactor con **CMX212** (14,5 kg, 33,9 mol), **CMX203** (21,2 kg, 37,2 mol), di-*terc*-butóxido de magnesio (6,1 kg, 35,7 mol) y N,N-dimetilformamida (44,9 kg). Se calentó la mezcla de reacción a de 77 a 83°C durante de tres a cuatro horas. Se concentró la mezcla de reacción mediante destilación hasta que se eliminó aproximadamente la mitad de la N,N-dimetilformamida. Se diluyó el concentrado con acetato de isopropilo (120,1 kg) y se lavaron las fases orgánicas combinadas secuencialmente con Cl 0,5 M (aproximadamente 40 galones (151 litros)) y salmuera (151 litros, 40 gal.). Se destiló la fase orgánica para eliminar el acetato de isopropilo. Se diluyó el concentrado con metanol (87,0 kg) y se volvió a concentrar para eliminar el acetato de isopropilo residual. La pureza mediante HPLC (AUC) típica de **CMX225** en bruto fue >92% a la longitud de onda de 225 nm y fue >94% a la longitud de onda de 274 nm. Se diluyó el concentrado que contenía **CMX225** en bruto con metanol (76,8 kg) y gas de cloruro de hidrógeno (3,8 kg) y se cargó en el reactor por debajo del nivel de disolvente. (Era importante controlar la velocidad de adición de gas de HCl para mantener la temperatura de reacción entre 5 y 15°C). Una vez que se completó la adición de HCl, se mantuvo la reacción por debajo de 18°C durante 2 horas, luego se filtró para retirar el material insoluble. Se diluyó el filtrado con agua (115 litros, 30,5 gal.) y se ajustó el pH de la mezcla a 2,3-2,7 con hidróxido de sodio 1,0 N. Se filtraron los sólidos y se lavaron secuencialmente con agua (42 litros, 11,1 gal.) y acetona (2 x 29,0 kg). Se preparó una suspensión de la torta de filtración en acetona (101,5 kg) a aproximadamente 40°C durante 1 hora, luego se filtró y se lavó con acetona (2 x 29,0 kg). La pureza mediante HPLC (AUC) típica de **CMX001** en bruto fue >97% a la longitud de onda de 274 nm y fue >76% a la longitud de onda de 225 nm. Se calentó el producto en bruto a 70°C en metanol (101,5 kg) para proporcionar una disolución homogénea, se enfrió hasta 15-25°C durante 2 horas, se filtró y se lavó con metanol (29,2 kg). La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue >98% después de la primera recristalización. Se recristalizó el producto una segunda vez en metanol (75,9 kg), se filtró, se lavó con metanol (29,0 kg) y se secó a vacío a 50°C hasta peso constante para producir 14,8 kg (77,7%) de **CMX001** como un sólido de color blanco a blanquecino. La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue >99% (véase la figura 9). ¹H-RMN concordó con la estructura (véanse las figuras 8(a)-(d)).

Tabla 2. Resumen de parámetros de reacción para **CMX225**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
CMX212	1,0-3,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Di- <i>terc</i> -butóxido de magnesio	0,75-3,0 equiv. mol.	1,05 equiv. mol.
CMX203	0,33-1,3 equiv. mol.	1,1 equiv. mol.
DMF	2,0-6,25% p/p	3,1% p/p
Tiempo de reacción	De 0,25 a 24 horas	3 horas
Temperatura de reacción	50-120°C	80°C
Acetato de isopropilo	6-10,5% p/p	10,0% p/p
HCl 0,5 M	9,5-10,5% p/p	10,0% p/p

35 Las bases adicionales usadas que produjeron **CMX225** incluyen: *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio, *terc*-butóxido de potasio, hidruro de sodio, metóxido de sodio y *terc*-amil-alcóxido de sodio.

Los disolventes adicionales usados que produjeron **CMX225** incluyen: DMSO, HMPA, DMA y NMP.

Tabla 3. Resumen de parámetros de reacción para **CMX001**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
CMX225	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Cloruro de hidrógeno	1,0 -10,0 equiv. mol.	3,0 equiv. mol.
Metanol (recristalización)	6,0-10,0% p/p	7,0% p/p
Tiempo de reacción	De 1 a 72 horas	2 horas
Temperatura de reacción	10-40°C	15°C
Extinción con agua	7,75-15% p/p	8,0% p/p

Temperatura de aislamiento	0-25°C	20°C
----------------------------	--------	------

Los ácidos adicionales usados para destilación incluyen: cloruro de acetilo.

Los disolventes adicionales usados que produjeron **CMX001** incluyen: diclorometano.

5 Los disolventes adicionales usados para recristalización incluyen: metanol:acetona:agua, etanol, metanol:acetona, metanol:agua.

10 Se observó que cuando se usó t-butoxido de potasio en el acoplamiento de CMX212 y CMX203, el nivel de subproducto N⁴-alquilado (o bis-alquilado) generado fue significativamente mayor (por ejemplo, al menos cinco veces mayor) que usando t-butoxido de magnesio.

Ejemplo 3

15 Preparación de metanosulfonato de hexadecilo (4)

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, se cargó un reactor con 1-hexadecanol 3 (3,78 kg), diclorometano anhidro (40 l) y diisopropiltilamina (2,21 kg). Se enfrió la mezcla de reacción hasta de -5 a 5°C y se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,87 kg) a una velocidad controlada a lo largo de 2 horas para garantizar que la temperatura de reacción se mantuviese por debajo de 5°C. Después de completarse la adición, se calentó la mezcla hasta de 20 a 30°C y se agitó durante de una a dos horas. Se monitorizó la reacción mediante CG-EM y se consideró completa cuando la tasa de conversión fue $\geq 95\%$. Se mantuvo la reacción a de 20 a 30°C mientras se diluía con agua (15 l). Se separó la fase orgánica, se lavó con agua (0,50 kg) y se concentró hasta sequedad para producir **4** como un sólido de color amarillo claro (4,87 kg, 96%). La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue $>95\%$. ¹H-RMN concordó con la estructura.

Tabla 4. Resumen de parámetros de reacción para **4**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
1-hexadecanol	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Cloruro de hidrógeno	1,0 -1,3 equiv. mol.	1,1 equiv. mol.
Diisopropiltilamina ¹	1,0 -1,5 equiv. mol.	1,05 -1,1 equiv. mol.
Diclorometano	5,0-11,0 equiv. vol.	5,0 equiv. vol.
Tiempo de reacción	De 0,5 a 6 horas	De 1,5 a 2 horas
Temperatura de reacción	De -5 a 30°C	De -5 a 30°C
Extinción con agua	7,75-15% p/p	8,0% p/p
Temperatura de aislamiento	0-25°C	20°C
¹ La base adicional que produjo 4 incluye: trietilamina (1,3 equiv. mol.).		
² Los disolventes adicionales usados que produjeron 4 incluyen: tolueno y dicloroetano.		

30 Ejemplo 4

Preparación de 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, se cargó un reactor con 1,3-propanodiol (4,07 kg) y NMP (30 l). Se enfrió la reacción hasta de -5 a 5°C y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cuidadosamente en porciones hidruro de sodio (1,07 kg, al 60% en aceite mineral). Después de completarse la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se añadió lentamente una disolución de metanosulfonato de hexadecilo **4** (4,39 kg) disuelto en NMP (10 l) a la mezcla de reacción a de 20 a 55°C. Se agitó la disolución resultante durante de 12 a 28 horas a de 20 a 35°C. Se monitorizó la reacción mediante CG-EM y se consideró completa cuando la tasa de conversión fue $\geq 95\%$. Se enfrió la mezcla de reacción hasta de -5 a 5°C y se diluyó lentamente con agua (15 l). Se extrajo la reacción con acetato de etilo (2 x 25 l). Se lavó la fase orgánica con agua (20 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color marrón. Se disolvió el producto en bruto en metanol (20 l) y se envejeció a de 20 a 30°C durante 12 horas. Se filtraron las impurezas sólidas resultantes y se desecharon y se concentró el filtrado. Se añadió acetonitrilo (40 l) al concentrado y se envejeció la mezcla de 5 a 15°C durante 16 horas. Se filtró el sólido y se secó a de 25 a 30°C para proporcionar **5** como un sólido blanco (3,1 kg, 77%). La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue $>95\%$. ¹H-RMN concordó con la estructura.

Tabla 5. Resumen de parámetros de reacción para **5**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
1,3-propanodiol	3,9-4,0 equiv. mol.	3,9 equiv. mol.
Hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral)	1,95 -2,0 equiv. mol.	1,95 equiv. mol.

NMP ³	3,0-14,0 equiv. mol.	7,4 equiv. mol.
Metanosulfonato de hexadecilo (4)	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Tiempo de reacción	De 12 a 48 horas	De 12 a 28 horas
Temperatura de reacción	De -10 a 55°C	De -10 a 55°C
Los disolventes adicionales usados que produjeron 5 incluyen: 2-metil-tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y tolueno.		
Los disolventes adicionales usados para recristalizar 5 incluyen: acetato de etilo:acetonitrilo (1:2 v/v).		

Ejemplo comparativo 5

5 Preparación de sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]fosfónico (**CMX203**)

10 Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, se cargó un reactor con (tosiloxi)metiloxifosfonato de dietilo (6, 4,00 kg) y acetonitrilo anhidro (36 l). Se añadió cuidadosamente bromotrimetilsilano (6,65 kg) a la reacción. Una vez que se completó la adición, se agitó la reacción a de 20 a 30°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 55°C y se agitó durante dos horas más. Se enfrió la mezcla hasta de 20 a 30°C y se concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en diclorometano anhidro (36 l) y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (5,52 kg) a lo largo de dos horas. Se observó un desprendimiento de gas excesivo a partir de la reacción. Se agitó la reacción durante dos horas y se añadió N,N-dimetilformamida (DMF) (2,0 ml). Después de la adición de DMF, se agitó la reacción durante de 12 a 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción para dar 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)metilo (7) como un aceite de color marrón. Se disolvió 7 en diclorometano anhidro (36 l) y se añadió 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) (3,25 kg). Se enfrió la reacción hasta de -5 a 5°C y se añadió gota a gota piridina (2,56 kg). Después de completarse la reacción, se agitó la mezcla a de 20 a 30°C durante dos horas y luego se extinguió mediante la adición lenta de agua (5,0 l). Se añadieron los primeros 500 ml de agua a lo largo de 30 minutos debido a una intensa exoterma. Se añadió el resto del agua a lo largo de 15 minutos. Se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio a lo largo de 30 minutos y se continuó con la agitación durante una hora. Se ajustó el pH de la mezcla a 2,0 con ácido clorhídrico 6 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x10 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón. Se disolvió el producto en bruto en 2-propanol (50 l) y se añadió hidróxido de sodio 6 N (4,0 ml). Se mantuvo la disolución a de 20 a 30°C durante tres días. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con 2-propanol (12 l). Se secó la torta de filtración a vacío para dar **CMX203** como un sólido blanco (4,50 kg, el 73% basado en 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)).

Tabla 6. Resumen de parámetros de reacción para el producto intermedio 7

Reactivo	Intervalo	Óptimo
Tosiloximetiloxi-fosfonato de dietilo (6)	1,0-1,5 equiv. mol.	1,15 equiv. mol.
Bromo(trimetilsilano)	2,1-4,0 equiv. mol.	4,0 equiv. mol.
Acetonitrilo ⁴	9,0 equiv. vol.	9,0 equiv. vol.
Diclorometano	2,5-11,0 equiv. vol.	4,5-9,0 equiv. vol.
Cloruro de oxalilo	2,1-5,0 equiv. mol.	4,02 equiv. mol.
N,N-Dimetilformamida	1-2 ml	1-2 ml
Tiempo de reacción	De 1 a 24 horas	De 1 a 24 horas
Temperatura de reacción	De 20 a 55°C	De 20 a 55°C
El disolvente adicional usado que produjo 7 incluye: diclorometano.		

30

Tabla 7. Resumen de parámetros de reacción para **CMX203**

Reactivo	Intervalo	Óptimo
4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)metilo (7)	4,0 equiv. mol.	4,0 equiv. mol.
3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Piridinas ⁵	3,0 equiv. mol.	3,0 equiv. mol.
Diclorometano	8,0-11,0 equiv. vol.	8,0-11,0 equiv. vol.
2-propanol ⁶	15,4 equiv. vol.	15,4 equiv. vol.
Temperatura de reacción	De -5 a 40°C	De -5 a 40°C
Temperatura de aislamiento	De 0 a 25°C	De 20 a 25°C
La base adicional usada que produjo CMX203 incluye: trietilamina (1,5-3,0 equiv. mol.)		
⁶ Las condiciones de recristalización adicionales que proporcionaron CMX203 incluyen:		

Disolvente(s)	Razón	Equiv. en volumen
Isopropanol:etanol	1:1	5
Etanol	-	10
Isopropanol:metanol	5:1	10

Isopropanol:etanol	5:1	10
Isopropanol:tetrahidrofurano	5:1	10
Diclorometano:isopropanol	3:10	10
Isopropanol:tolueno	4:1	10
Tolueno	-	10
Dimetilformamida	-	10
Diclorometano:etanol	1:1	8
Diclorometano:acetonitrilo	1:5	10
Isopropanol:agua	1:1	10
Acetona:metanol	1:1	10
Acetona:isopropanol	1:1	10
Metil <i>terc</i> -butil éter:metanol	1:1	10
Acetato de etilo:metanol	1:1	10
Isopropanol:metanol	1:1	10
Diclorometano:metanol	1:1	10
Tolueno:metanol	1:1	10

Durante la recristalización, las temperaturas oscilaron entre 20-55°C y el tiempo de recristalización osciló entre 1-20 horas.

5 Ejemplo 6

Preparación de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (**CMX212**)

10 Bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiental, se cargó un reactor con citosina, (S)-tritol glicidil éter, carbonato de potasio y N,N-dimetilformamida anhidra. Se calentó la mezcla de reacción y se mantuvo a de 85 a 95°C hasta que se completó, luego se enfrió hasta de 60 a 70°C. Se extinguió la mezcla de reacción con agua, se agitó a la temperatura ambiental y se filtró. Se secaron los sólidos húmedos mediante destilación azeotrópica con tolueno, se enfriaron hasta 25 ± 5°C y se filtraron. Se preparó una suspensión de los sólidos en acetona a 35 ± 5°C, se filtró y se secó a vacío a 50 ± 5°C hasta que el producto contenía menos del o igual al 0,5% de disolventes residuales. Rendimiento: aproximadamente de 36,1 kg a 40,9 kg (de 84,4 a 95,6 moles) de **CMX212**; del 75 al 85% basado en citosina. Monitorización del procedimiento: que se complete la reacción mediante HPLC, el material de partida (citosina) es ≤ 5% de AUC.

20 Tabla 8. Materiales usados para la preparación del ejemplo 6 de **CMX212**

Reactivo	Cantidad	Moles
Citosina	12,5 kg	112,5 moles
(S)-tritol glicidil éter	39,1 kg	123,6 moles
Carbonato de potasio	1,6 kg	11,8 moles
N,N-dimetilformamida	60,0 kg	-
Agua	38,9 gal.	-
Tolueno	125,0 l	-
Acetona	150,0 l	-

Ejemplo 7

25 Preparación de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metilfosfónico (**CMX001**)

30 Bajo una atmósfera de nitrógeno a la temperatura ambiental se cargó un reactor con CMX212, CMX203, di-*terc*-butóxido de magnesio y N,N-dimetilformamida anhidra. Se calentó la mezcla de reacción y se mantuvo a de 77 a 83°C hasta que se completó. Se concentró la mezcla de reacción hasta aproximadamente la mitad de su volumen original, luego se enfrió hasta entre 25 y 30°C. Se añadió acetato de isopropilo al reactor y se extrajo con HCl 0,5 M, luego una disolución de salmuera. Se destiló a vacío la fase orgánica para eliminar el acetato de isopropilo. Se añadió metanol y se concentró la reacción para eliminar cualquier cantidad de acetato de isopropilo residual. Se disolvió el producto intermedio resultante (CMX225) en metanol, se enfrió y se cargó gas de cloruro de hidrógeno en el reactor por debajo de la superficie del metanol. Se agitó la reacción hasta que se completó, luego se filtró para eliminar cualquier material insoluble. Se extinguió la mezcla con agua y se ajustó el pH a aproximadamente 2,5 con hidróxido de sodio. Se filtró el sólido resultante, se lavó con agua, luego acetona. Se preparó una suspensión de los sólidos en acetona a aproximadamente 40°C y se filtró. Se recristalizó el producto en bruto en metanol y se secó. Se recristalizó el producto en metanol una segunda vez y se secó a vacío a aproximadamente 50°C hasta que quedaba menos del o igual al 0,5% de disolventes residuales. Rendimiento: de aproximadamente 12,4 kg a 14,3 kg (de 22,0 a 25,4 moles) de **CMX001**; del 65 al 75% basado en **CMX212**. Monitorización del procedimiento: HPLC- etapa 2A:

CMX212 es $\leq 5\%$ de AUC; etapa 2B: subproducto N⁴-alquilado (impureza del procedimiento) es $\leq 1\%$ de AUC.

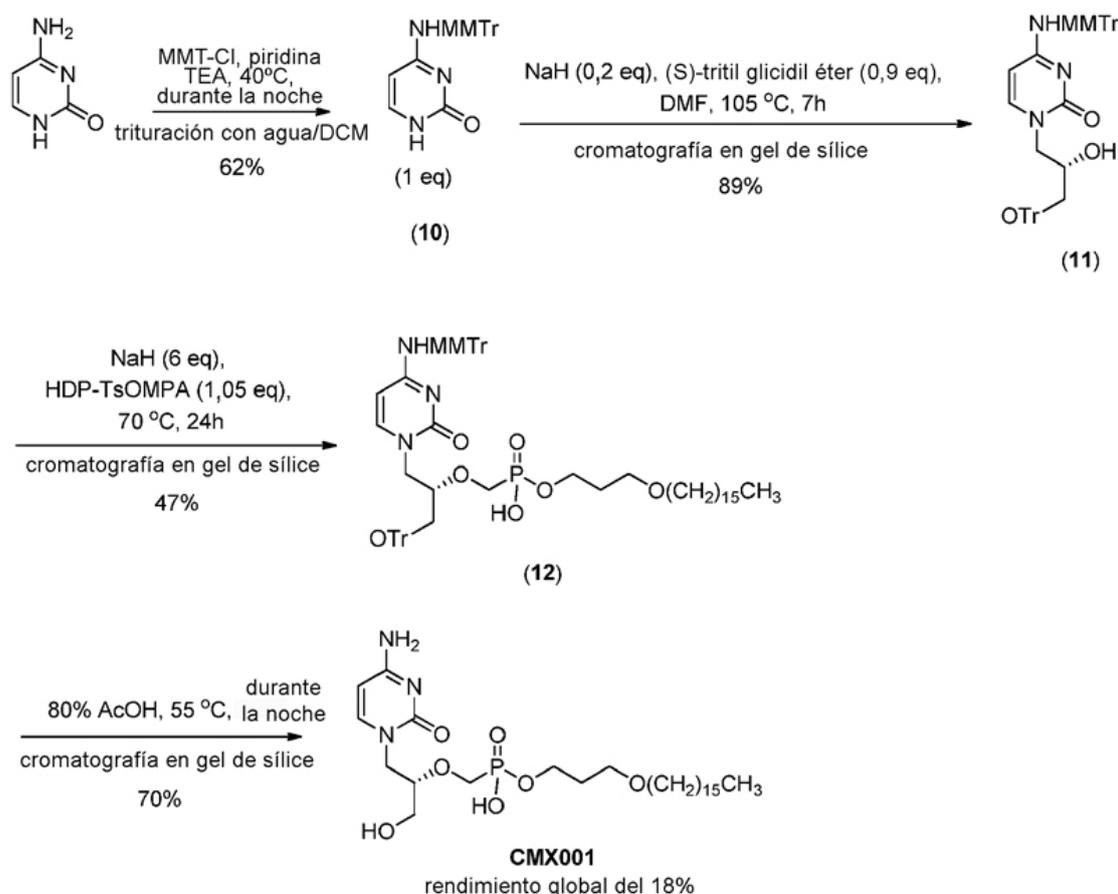
Tabla 9. Materiales usados para la preparación del ejemplo 7 de **CMX001**

Reactivo	Cantidad	Moles
CMX212	14,5 kg	33,9 moles
CMX203	21,3 kg	37,3 moles
Di- <i>terc</i> -butóxido de magnesio	6,1 kg	35,6 moles
N,N-dimetilformamida	45,0 kg	-
Acetato de isopropilo	7,3 kg	-
Disolución de cloruro de hidrógeno 0,5 M	145,0 kg	-
Agua	35,8 gal.	-
Metanol	324,0 kg	-
Gas de cloruro de hidrógeno	3,8 kg	-
Agua	33,9 kg	-
Acetona	160,0 kg	-

5 También se observó que cuando se usó (S)-N¹-[(2,3-dihidroxi)propil]citosina para acoplamiento con CMX203, en vez de CMX212, no se formó CMX001 en las mismas condiciones de reacción.

Ejemplo 8

10 Procedimiento de preparación de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metilfosfónico (**CMX001**) descrito en el documento WO 2005/08788



15 **Síntesis de N⁴-monometoxitritil-0^{3'}-tritol-dihidroxi-propilcitosina (11):** Se agitaron N⁴-monometoxitritilcitosina (10) (3,44 g, 8,9 mmol) e hidruro de sodio (0,043 g, 1,78 mmol) en dimetilformamida (DMF) (50 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Se trató la mezcla de reacción con (S)-tritol glicidil éter (2,5 g, 8,0 mmol) y se calentó a 105°C durante siete horas. Se disolvió el producto en bruto en cloroformo y se lavó con agua, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el producto deseado con el 89% de rendimiento.

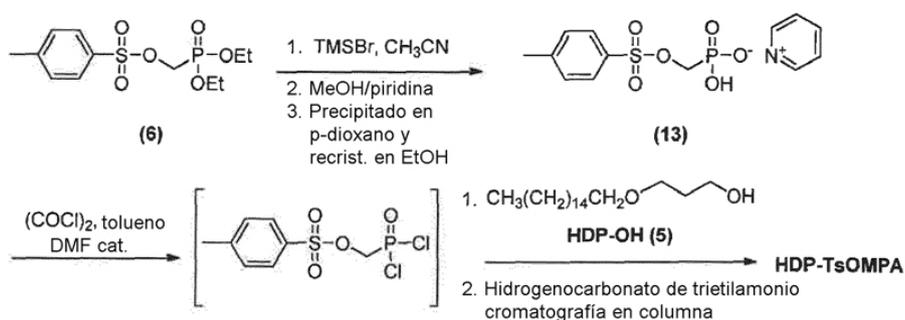
20

Síntesis de éster hexadeciloxipropílico de N⁴-monometoxitritil-0³'-tritol-cidofovir (12): Se añadió hidruro de sodio (0,14 g, 6,0 mmol) a una disolución de N⁴-monometoxitritil-0³'-tritol-dihidroxipropilcitosina (0,70 g, 1,0 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió éster hexadeciloxipropílico de toluenosulfoniloximetilfosfonato (HDP-TsOMPA) (0,82 g, 1,05 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla a 70°C durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con cloroformo y se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado con el 47% de rendimiento.

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (CMX001): Se trató éster hexadeciloxipropílico de N⁴-monometoxitritil-0³'-tritol-cidofovir (0,38 g, 0,35 mmol) con ácido acético al 80% (10 ml) y se agitó a 55°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 20% en diclorometano) para proporcionar el producto deseado con el 70% de rendimiento. El rendimiento global de CMX001 fue del 18%.

Ejemplo comparativo 9

Procedimiento de preparación de éster hexadeciloxipropílico de toluenosulfoniloximetilfosfonato (HDP-TsOMPA) descrito en el documento WO 2005/08788



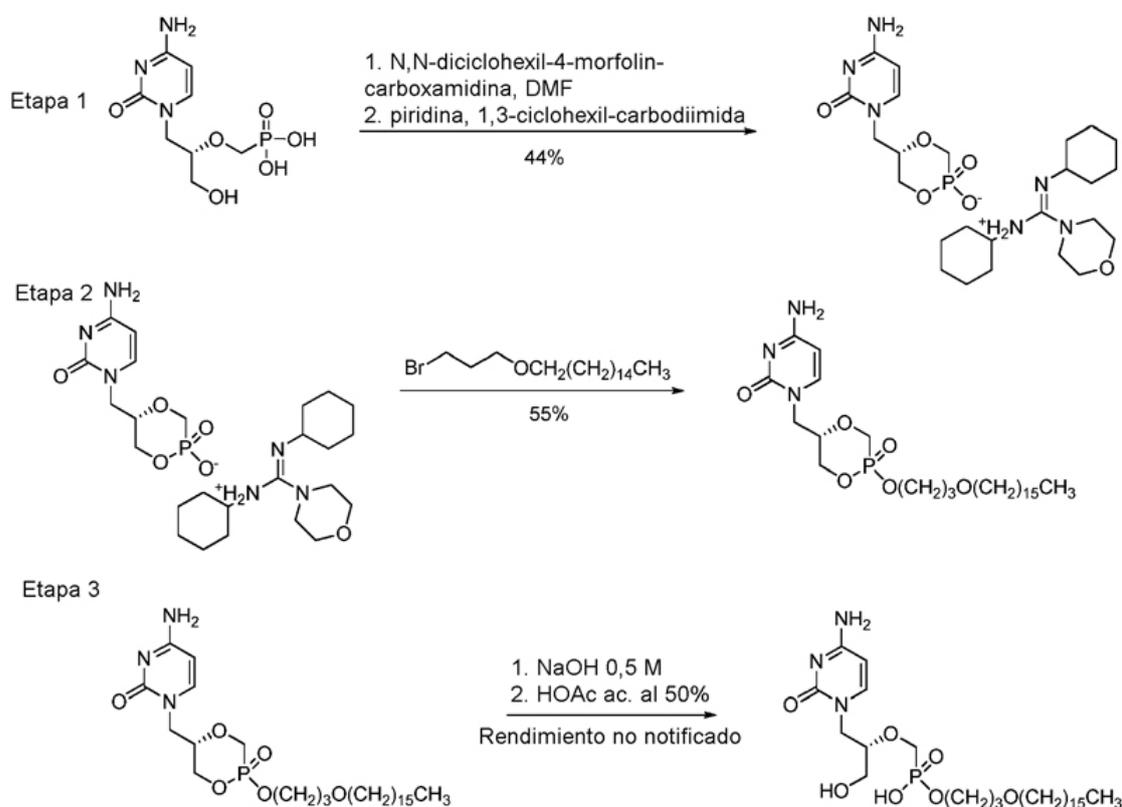
Síntesis de toluenosulfoniloximetilfosfonato de piridinio (13): Se disolvió toluenosulfoniloximetilfosfonato de dietilo (6) (1,0 g, 3,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (25 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se sometió a agitación magnética. Se añadió bromotrimetilsilano (1,42 g, 9,3 mmol) todo de una vez. Se agitó la mezcla durante 4 horas. Se evaporó el disolvente para dejar un aceite espeso. Se añadió metanol/piridina (30 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se evaporó el disolvente y se combinó el residuo con *p*-dioxano y se agitó. Se recogieron cristales blancos y se recristalizó en etanol (EtOH) para producir 750 mg de producto (73%).

Síntesis de éster hexadeciloxipropílico de toluenosulfoniloximetilfosfonato (HDP-TsOMPA): A una disolución de toluenosulfoniloximetilfosfonato de piridinio (1,0 g, 3,0 mmol) en tolueno seco (20 ml) se le añadieron cloruro de oxalilo (0,39 ml, 4,5 mmol) y DMF (0,02 ml, 0,3 mmol) en una porción. Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1 hora. Se eliminaron a vacío el tolueno y el cloruro de oxalilo en exceso. Se redisolvió el residuo en tolueno (10 ml). Se añadió 3-hexadeciloxi-1-propanol (5) (0,81 ml, 2,7 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió tampón de hidrogenocarbonato de trietilamonio (10 ml) a la mezcla que se agitó durante 30 min. Se evaporaron los disolventes. Se disolvió el residuo en cloroformo (50 ml), se lavó con agua (2 x 10 ml) y se evaporó el disolvente para dar 1 gramo de producto en bruto. Se retiraron las impurezas mediante cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, EtOH el 15%/diclorometano). Rendimiento = 0,60 g (40%).

No queda claro a partir de la descripción del documento WO 2005/08788 si el HDP-TsOMPA era una sal de trietilamonio, una sal de sodio, un ácido libre o una mezcla de los mismos.

Ejemplo 10

Preparación de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]fosfónico (CMX001) usando cidofovir cíclico tal como se describe en el documento US 6.716.825



Tal como se describe en el documento US 6.716.825, en la etapa 1 del esquema anterior, se suspendió cidofovir en N,N-DMF y se añadió N,N'-diciclohexil-4-morfolin-carboxamida. Se agitó la mezcla durante la noche para disolver el cidofovir. Luego se cargó la disolución transparente en un embudo de adición y se añadió lentamente (30 min) a una disolución de piridina caliente (60°C) con agitación que contenía 1,3-diciclohexilcarbodiimida. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre gel de sílice y se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (CH_2Cl_2 y MeOH) seguido por $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ 5:5:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se aisló el producto, la sal de DCMC de cidofovir cíclico con un rendimiento del 44%. En la etapa 2, se cargó una disolución de sal de DCMC de cidofovir cíclico en N,N-DMF seca con 1-promo-3-hexadeciloxipropano y se agitó la mezcla y se calentó a 80°C durante 6 h. Se concentró a vacío la disolución, se adsorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (CH_2Cl_2 y etanol). Se eluyó el producto con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 90:10. Se concentraron a vacío las fracciones que contenían producto puro. Se obtuvo hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico con un rendimiento del 55%. En la etapa 3, se disolvió hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico en NaOH 0,5 M y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se añadió gota a gota ácido acético acuoso al 50% para ajustar el pH a 9. Se aisló el hexadeciloxipropil-cidofovir precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó. Se cristalizó el producto en p-dioxano/agua 3:1 para dar hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV, es decir, **CMX001**).

Ejemplo 10A

Se repitió el procedimiento tal como se describe en el documento US 6.716.825 según el ejemplo 10 de la siguiente manera con modificaciones menores.

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico: A una disolución heterogénea de cidofovir cíclico (39 g, 0,131 mol, 1 equiv., adquirido de Gilead Sciences) en N,N-DMF (2,0 l) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N'-diciclohexil-4-morfolinocarboxamida (DCMC) (0,131 mol, 38,51 g, 1 equiv.). Esto se agitó durante la noche. Esto disolvió la mayor parte del sólido en la mezcla de reacción. A esta disolución se le añadió 1-bromo-3-hexadeciloxipropano (238,45 g, 0,656 mol, 5 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 6 horas. Se concentró a vacío la mezcla de reacción en bruto a 80°C. Se absorbió la mezcla de reacción en bruto sobre gel de sílice (300 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (800 g de SiO_2). Se eluyó la columna con diclorometano (6 l) para eliminar el 1-bromo-3-hexadeciloxipropano en exceso. Luego se cambió la fase de disolvente a $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOH}$ 9:1 (32 l). El producto apareció con este sistema de disolventes. Se combinaron las fracciones 30 - 39 para dar hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (17,8 g) con un rendimiento del 25%.

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) con pH ajustado a 5,5 tras la hidrólisis: A

hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (4,00 g, 1,0 equivalente) se le añadió hidróxido de sodio 0,5 N (118 ml, 8,0 equivalentes). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución permaneció turbia durante toda la hidrólisis. Se ajustó el pH a 2,78 (el pH deseado era de 2,5) mediante la adición lenta de ácido acético concentrado (200 ml). A este pH, la reacción era una disolución. Luego se ajustó el pH a 5,5 usando NaOH 3 N y se agitó la mezcla durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró el sólido resultante y se secó al aire (3,76 g de producto en bruto). Se cristalizó este material mediante disolución en 100 ml de una mezcla de p-dioxano/agua 3:1 a 65°C. Se filtró la reacción heterogénea y se dejó en reposo a t.a. durante ~2 h, luego se puso en una nevera durante la noche.

Se filtró el producto y se secó al aire durante 1,5 h. Se transfirió el embudo de filtración a un horno de vacío y se secó el material a 46°C durante 48 h. La reacción produjo 0,93 g de un sólido amorfo blanquecino.

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) con pH ajustado a 4,51 tras la hidrólisis: A hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (4,00 g, 1,0 equivalente) se le añadió hidróxido de sodio 0,5 N (118 ml, 8,0 equivalentes). Se agitó la disolución durante 1,5 h. La disolución permaneció turbia durante toda la hidrólisis. Se ajustó el pH a 4,51 (el objetivo era 4,5) usando ácido acético concentrado (9 ml). Se filtró el sólido resultante (se filtró el sólido en menos de 3 minutos) y se secó a vacío durante la noche. Se obtuvieron 3,5 g de un sólido blanco (polvo fino). Se cristalizó este material en p-dioxano:agua (3:1). El intento inicial de usar una razón de 10 ml/g a 65°C no fue satisfactorio. Se disolvía muy poca cantidad de material a esta razón. Se usaron 85 ml más de dioxano:agua (3:1). Se filtró la disolución heterogénea a través de un embudo de vidrio con placa filtrante mientras estaba caliente. La filtración tardó aproximadamente 20 segundos. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente y luego se puso en la nevera durante la noche. Se filtró el sólido resultante (se filtró el sólido en menos de 1 minuto). Se secó el sólido (polvo blanco) en el horno de vacío a 46°C durante 48 horas (643 mg).

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) con pH ajustado a 3,51 tras la hidrólisis: A hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (4,00 g, 1,0 equivalente) se le añadió hidróxido de sodio 0,5 N (118 ml, 8,0 equivalentes). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución permaneció turbia durante toda la hidrólisis. Se ajustó el pH a 3,51 mediante la adición gota a gota de ácido acético concentrado (55 ml) y se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el producto y se secó al aire durante la noche. El sólido blanco resultante todavía estaba húmedo por la mañana. Suponiendo que el sólido blanco pesaría ~3,6 g cuando se secase por completo basándose en los otros dos productos en bruto secados descritos anteriormente, se inició la cristalización añadiendo 40 ml de una mezcla 3:1 de p-dioxano/agua y calentando hasta 65°C. Se continuó añadiendo p-dioxano/agua 3:1 en porciones de 10 ml cada vez llevando la temperatura de vuelta hasta 65°C. El material estaba casi completamente disuelto después de la adición de un total de 110 ml de dioxano/agua 3:1 a 65°C. Se filtró la mezcla y se almacenó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se puso en una nevera durante la noche.

Se filtró el producto y se secó al aire durante 1,5 h, obteniéndose 1,61 g de un sólido blanco. Se puso una muestra de 200 mg de vuelta en un embudo de vidrio con placa filtrante y se secó al aire durante 48 h. Se secaron los 1,41 g restantes en un horno de vacío a 46°C durante 48 h. La muestra secada al aire en el embudo de vidrio con placa filtrante pesaba 0,27 g (116-018B). La muestra de 1,41 g, secada en el horno de vacío, pesaba 1,29 g (116-018A). Ambas muestras son sólidos cristalinos blancos.

También se observó que cuando se ajustó el pH tras la hidrólisis a 9 usando ácido acético concentrado, no se observó precipitación de HDP-CDV, en contra de lo que se describió en el documento US 6.716.825. Además, se observó que cuando el pH fue superior a 3,5 tras la hidrólisis, se generó una mezcla de HDP-CDV, como ácido libre, y HDP-CDV, como sal de sodio. También se observó que cuando se ajustó el pH a 2,78, se generó una disolución (a partir de una disolución heterogénea). Sin desear limitarse por la teoría, esto se debe lo más probablemente al hecho de que la protonación del grupo amino de citosina generó HDP-CDV como sal de acetato que es soluble en el disolvente de reacción. Todas las muestras de HDP-CDV producidas en este ejemplo fueron de menor pureza (79-91% p/p) en comparación con la alta pureza (>99% p/p) producida en el ejemplo 2 ó 7.

Ejemplo 11

Estudio de cristalinidad de CMX001

Se realizó un estudio de difracción de rayos X de polvo con cuatro lotes de forma mórfica A de CMX001 generada mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2 anterior, es decir, los lotes n.º 1-5, y un lote de forma mórfica B de CMX001, es decir, el lote n.º 6, generado recristalizando CMX001 en bruto siguiendo el procedimiento descrito en el documento US 6.716.825 (es decir, usando p-dioxano/agua 3:1) según el ejemplo 10A. Se caracterizó la forma mórfica B como un hidrato no estequiométrico de CMX001.

Los datos para cada lote se proporcionan en las tablas 10-15 a continuación y los difractogramas de cada lote se proporcionan como las figuras 1-6.

ES 2 604 137 T3

Tabla 10. Datos de XRD para el lote n.º 1 de la forma A

CMX001, lote n.º1			
Angulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Angstrom	Cuentas	%
2,812	31,39324	3040	100
3,48	25,36881	1,42	0
5,546	15,92261	1390	45,7
6,898	12,80361	8,18	0,3
7,96	11,0981	11,3	0,4
8,242	10,71866	10,9	0,4
8,501	10,39264	7,81	0,3
8,86	9,07267	18,9	0,6
9,36	9,44104	28,1	0,9
9,82	8,9998	8,99	0,3
10,22	8,64843	14,1	0,5
11,051	7,99976	344	11,3
11,477	7,70419	28,7	0,9
12,032	7,34989	93,3	3,1
12,675	6,97818	161	5,3
13,507	6,55026	655	21,5
13,823	6,40129	227	7,5
14,309	6,18484	474	15,6
15,063	5,87679	26,5	0,9
15,638	5,66229	368	12,1
16,58	5,3425	102	3,4
16,871	5,25115	194	6,4
17,875	4,96837	1228	40,4
18,345	4,83238	609	20
18,98	4,67201	727	23,9
19,292	4,59714	1384	45,5
20,22	4,38821	490	16,1
20,52	4,32473	841	27,6
20,83	4,26111	1531	50,3
21,31	4,16624	1467	48,2
22,141	4,01157	380	12,5
22,723	3,91013	475	15,6
23,311	3,8129	1348	44,3
23,885	3,72255	601	19,8
24,293	3,66085	539	17,7
24,97	3,56311	670	22
25,72	3,46094	469	15,4
25,938	3,43235	553	18,2
26,635	3,34413	77,8	2,6
27,168	3,27969	115	3,8
27,785	3,20821	77,7	2,6
28,12	3,17077	16,6	0,5
28,651	3,11316	80,2	2,6
29,52	3,0235	197	6,5
30,107	2,96585	129	4,2
31,156	2,86832	69,9	2,3
31,457	2,84165	86,1	2,8
31,918	2,80163	76,2	2,5
32,643	2,741	70,3	2,3
33,268	2,6909	105	3,5
33,76	2,65284	22,6	0,7
34,203	2,61947	89,9	3
34,44	2,602	61,2	2
34,715	2,58204	79,1	2,6
35,597	2,52006	34,9	1,1
36,172	2,48131	187	6,1
37,015	2,42667	118	3,9
37,2	2,41504	101	3,3
37,701	2,38408	90,7	3

ES 2 604 137 T3

39,06	2,30422	106	3,5
39,788	226371	101	3,3
39,984	2,25309	86,1	2,8
42,16	2,14167	98,3	3,2
42,361	2,13198	131	4,3
42,794	2,11139	86,7	2,9
43,424	2,08221	95,2	3,1
44,32	2,04218	37,4	1,2
44,46	2,03608	45,9	1,5

Tabla 11. Datos de XRD para el lote n.º 2 de la forma A

CMX001, lote n.º 2			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ángstrom	Cuentas	%
2,813	31,37655	2940	100
3,392	26,02397	3,42	0,1
3,709	23,33029	3,32	0,1
4,174	21,15431	6,52	0,2
4,678	18,87577	7,88	0,3
5,556	15,69282	1312	44,6
7,817	11,30133	10,9	0,4
8,12	10,87978	733	0,2
8,18	10,80011	12,2	0,4
8,261	10,69376	5,64	0,2
8,34	10,59327	16,3	0,6
8,549	10,33533	16,4	0,6
8,872	9,95917	10,0	0,4
9,362	9,43948	28,3	1
10,184	8,67884	9,08	0,3
10,46	8,45063	8,64	0,3
10,56	8,37073	15,6	0,5
11,039	8,00878	375	12,7
11,56	7,64877	2,23	0,1
12,011	7,36279	131,2	3
12,44	7,10961	27,4	0,9
12,754	6,9353	31	1,1
13,515	6,54625	751	25,6
13,82	6,40262	234	8
14,314	6,18292	468	15,9
14,94	5,92506	4,73	0,2
15,631	5,66460	354	12,1
16,126	5,49202	15,9	0,5
16,6	5,33611	97,7	3,3
16,863	5,25339	210	7,1
17,864	4,96127	1128	38,4
18,34	4,83354	524	17,8
18,96	4,67689	736	25,1
19,278	4,60043	1401	47,7
20,2	4,39251	385	13,1
20,5	4,3289	828	28,2
20,803	4,2666	1297	44,1
21,289	4,17028	1412	48
22,14	4,0110	303	10,3
22,74	3,9073	398	13,5
23,292	3,816	1381	47
23,872	3,72457	647	22
24,27	3,66435	460	15,7
24,959	3,56471	649	22,1
25,68	3,45629	442	15
25,908	3,43625	585	19,9
26,68	3,33852	104	3,5
27,16	3,28064	160	5,4

ES 2 604 137 T3

27,747	3,21258	64,9	29
28,567	3,12212	93,6	3,2
29,467	3,02076	186	6,3
30,084	2,9681	162	5,6
30,32	2,89887	9,3	0,3
31,069	2,87711	52,4	1,0
31,272	2,85798	64,3	2,2
31,966	2,79752	104	16
32,628	2,74227	74,4	2,5
33,253	2,69213	165	3,6
34,284	2,61351	68,5	23
34,665	2,56565	77,1	2,6
35,479	2,52812	43,8	1,5
36,111	2,48537	1e3	5,6
37,103	2,42114	67,6	2,3
37,738	2,38181	30,4	1
37,997	2,36618	34	1,2
38,3	2,34817	403	1,4
38,36	2,34464	35,2	1,2
38,837	2,31694	42,2	1,4
39,122	23007	40,1	1,4
39,823	2,26183	55,7	1,9
40,12	2,24575	78,3	2,7
40,52	2,2246	9,1	03
40,858	2,213686	12,4	0,4
41,137	2,19256	59,7	2
41,58	2,1702	39,8	1,4
42,312	2,13434	93,7	32
42,844	2,10905	45,7	1,6
43,44	2,08149	31,5	1,1
43,58	2,07514	49,4	1,7
43,987	2,05668	13,9	0,5
44,26	2,04481	24,3	0,8
44,56	2,03172	18,3	0,6
44,66	2,02742	17,7	0,6

Tabla 12. Datos de XRD para el lote n.º 3 de la forma A

CMX001, lote n.º 3			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ángstrom	Cuentas	%
2,763	31,953	10790	100
3,32	26,59103	1,95	0
3,593	24,57207	9,35	0,1
3,040	22,94288	8,6	0,1
4,283	20,61405	6,92	0,1
5,518	16,00202	2857	26,5
6,56	13,46313	11,7	0,1
7,20	12,13314	4,63	0
7,553	11,6953	3,98	0
7,76	11,38360	6,26	0,1
9,393	9,40761	25,7	0,2
9,896	8,93096	5,94	0,1
10,071	8,7758	9,32	0,1
10,338	8,55003	134	0,1
11,006	8,03277	692	5,5
11,99	7,37541	64,5	0,6
12,402	7,13137	14,9	0,1
12,712	6,95809	36,7	0,3
13,444	6,58089	601	5,6
13,702	6,42027	303	2,8
14,233	6,21785	399	3,7
14,86	5,95678	0,04	0

ES 2 604 137 T3

15,02	5,89368	32,7	0,3
15,1	5,06264	0,75	0,1
15,589	5,67976	424	3,9
16,039	5,52162	17,6	0,2
16,56	5,34891	90,6	0,8
16,833	5,26275	279	2,6
17,827	4,97156	935	8,7
18,296	4,84516	471	4,4
18,96	4,67689	692	6,4
19,236	4,61035	1401	13
20,17	4,3989	346	3,2
20,502	4,3285	656	6,1
20,756	4,27611	1191	11
21,243	4,17912	1375	12,7
22,115	4,01625	365	3,4
22,624	3,92713	363	3,4
23,258	3,82146	1531	14,2
23,832	3,73061	567	5,3
24,227	3,67074	424	3,9
24,916	3,57081	642	6
25,64	3,47166	440	4,1
25,889	3,43874	658	6,1
26,579	3,351	02,4	0,8
27,136	3,28351	177	1,6
27,714	3,21632	97	0,9
28,551	3,12303	132	1,2
28,96	3,08668	46	0,4
29,463	3,02925	172	1,6
30,003	2,97597	111	1
31,145	2,86937	73,2	0,7
31,941	2,79966	66,8	0,6
32,586	2,74569	60,3	0,8
33,141	2,70096	119	1,1
33,66	2,66049	14,1	0,1
34,242	2,6166	90,3	0,8
34,590	2,59045	75,0	0,7
35,990	2,53371	18,8	0,2
36,041	2,48997	175	1,6
36,4	2,46626	98,3	0,9
37,068	2,42332	60,9	0,6
37,80	2,37324	26,7	0,2
38,418	2,34122	58,0	0,5
38,878	2,31456	52,1	0,5
39,078	2,30319	50,6	0,5
39,398	2,28521	27,4	0,3
39,766	2,26494	49,4	0,5
39,80	2,25871	41,2	0,4
40,03	2,25057	50,4	0,5
40,468	2,22723	14,5	0,1
41,176	2,19057	82	0,8
41,74	2,16225	29,9	0,3
42,029	2,14803	445	0,4
42,233	2,13813	89,4	0,8
42,711	2,11531	41,7	0,4
42,932	2,10494	41,1	0,4
43,517	2,07799	51,4	0,5
43,8	2,06522	23,5	0,2
44,136	2,05026	30,8	0,3
44,516	2,03362	38,3	0,4
44,78	2,02227	19	0,2

ES 2 604 137 T3

Tabla 13. Datos de XRD para el lote n.º 4 de la forma A

CMX001, lote n.º 4			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Angstrom	Cuentas	%
2,157	32,01601	4072	100
3,292	26,81566	0,76	0,2
3,351	26,34243	0,9	0
5,496	16,06721	1576	38,7
6,078	14,52958	7,9	0,2
6,008	12,97230	11,4	0,3
7,08	12,47543	6,75	0,2
8,191	10,70574	0,71	0,2
8,883	9,94741	15,6	0,4
9,304	9,49806	25,0	0,6
9,38	9,42095	15,5	0,4
9,82	8,9990	3,23	0,1
10,052	8,79244	9,86	0,2
10,38	8,51640	5,01	0,1
11,001	8,03612	479	11,8
11,965	7,39067	101	2,6
12,4	7,13232	35,3	0,9
12,719	6,95408	63,6	1,6
13,45	6,57702	656	21
13,767	6,42726	240	5,9
14,27	6,20162	514	12,6
15,012	5,09664	26,2	0,6
15,576	5,60471	450	11
16,08	5,50748	10,2	0,3
16,555	5,35042	86,1	2,1
16,809	5,27025	252	6,2
17,826	4,97171	1254	30,8
18,297	4,84485	627	15,4
18,94	4,68179	794	19,5
19,232	4,6113	1575	38,7
20,16	4,40113	370	9,1
20,44	4,34147	758	18,6
20,757	4,27586	1506	37
21,261	4,17569	1695	41,6
22,095	4,01968	344	8,4
22,68	3,91755	419	10,3
23,263	3,82059	1661	40,8
23,825	3,7318	786	19,3
24,232	3,66997	623	15,3
24,915	3,57092	663	21,2
25,62	3,47422	453	11,1
25,894	3,43804	019	20,1
26,609	3,34724	133	3,3
27,107	3,26697	210	5,2
27,675	3,22071	89,9	2,2
28,564	3,12245	139	3,4
29,493	3,02622	224	5,5
30,056	2,9708	170	4,2
30,62	2,91735	32	0,0
31,132	2,67053	136,8	2,1
31,48	2,83958	35,1	0,9
31,977	2,79656	100	2,6
32,509	2,74546	110	2,9
33,224	2,69437	97,4	2,4
34,174	2,62163	81,4	2
34,55	2,59393	100	2,7
35,44	2,59084	30	0,9
36,096	2,40637	190	4,7
36,38	2,46757	100	2,7
36,982	2,42876	104	2,5

ES 2 604 137 T3

37,18	241629	62,8	1,5
37,712	2,3834	27A	0,7
38,094	2,36039	32,9	0,0
38,46	2,33877	53,1	1,3
38,953	2,31032	403	1,2
39,804	2,26203	63,7	1,6
39,958	2,25448	57,9	1,4
40,06	2,24897	63,5	1,6
40,56	2,22239	2,88	0,1
41	2,19955	52,1	1,3
41,262	2,1862	07,6	2,2
42,191	2,14019	123	3
43,543	2,07679	51,9	1,3
43,06	2,06253	30,2	0,7
44,16	2,134922	23,6	0,6
44,28	2,04394	39,2	1
44,48	2,03521	0,25	0
44,58	2,03087	15,9	0,4
44,791	2,02178	28	0,7

Tabla 14. Datos de XRD para el lote n.º 5 de la forma A

CMX001, lote n.º 5			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ángstrom	Cuentas	%
2,768	31,88798	3,838	100
3,183	27,73473	0,41	0
4,24	20,8225	6,03	0,2
4,58	19,27003	6,44	0,2
5,503	16,04659	1496	39
6,04	14,62099	1,21	0
6,28	14,06312	8,81	0,2
7,386	11,95927	13	0,3
7,763	11,37926	10,9	0,3
8,261	10,69402	15,1	0,4
8,526	10,36309	2,49	0,1
8,9	9,92794	16,4	0,4
8,96	9,86159	16,9	0,4
9,351	9,45038	29,2	0,8
9,838	8,98344	9,55	0,2
10,204	8,66227	20,4	0,5
10,58	8,35495	14,1	0,4
10,64	830,797	26,8	0,7
11,012	8,02841	411	10,7
11,416	7,74462	13,7	0,4
11,981	7,38084	79,7	2,1
12,42	7,12101	29,2	0,8
12,71	6,95906	51,1	1,3
13,465	6,57066	772	20,1
13,776	6,42279	245	6,4
14,271	6,20149	493	12,8
15,044	5,88442	27	0,7
15,589	5,67994	441	11,5
16,14	5,48714	8,48	0,2
16,56	5,34891	91,1	2,4
16,841	5,2602	260	6,8
17,842	4,96733	1316	34,3
18,315	4,84002	653	17
18,94	4,68179	746	19,4
19,24	4,60945	1502	39,1
20,14	4,40546	389	10,1
20,48	4,33308	795	20,7
20,769	4,27346	1452	37,8

ES 2 604 137 T3

21,277	4,17251	1633	42,5
22,126	4,01425	361	9,4
22,662	3,92065	435	11,3
23,272	3,81921	1579	41,1
23,85	83,727	657	17,1
24,264	3,66529	537	14
24,947	3,56638	779	20,3
25,642	3,47125	411	10,7
25,909	53,4361	724	18,9
26,574	3,36158	112	2,9
27,155	3,26117	166	4,3
27,691	3,21894	82,4	2,1
28,061	3,17735	21,3	0,6
28,567	3,12215	124	3,2
29,501	3,02541	231	6
30,078	2,96869	163	4,2
30,584	2,92067	28,8	0,8
31,144	2,8694	92,4	2,4
31,38	2,84843	59,8	1,6
31,974	2,79683	91,1	2,4
32,626	2,74245	96,6	2,5
33,179	2,69799	104	2,7
33,76	2,65284	10,3	0,3
34,226	2,61779	99	2,6
34,6	2,59037	104	2,7
35,447	2,53038	48,6	1,3
36,033	2,49055	195	5,1
36,48	2,46104	99,8	2,6
37,096	2,42155	82,7	2,2
37,625	2,38871	16,2	0,4
37,907	2,3716	24,1	0,6
38,039	2,36366	24,4	0,6
38,353	2,34507	28,7	0,7
38,45	2,33938	66,7	1,7
38,54	2,3341	50,8	1,3
38,934	2,3114	69,5	1,8
39,5	2,27956	11,2	0,3
39,919	2,25658	68,1	1,8
40,5	2,22555	43,7	1,1
40,96	2,20161	48,4	1,3
41,212	2,18873	68,8	1,8
42,193	2,14006	112	2,9
42,763	2,11284	57	1,5
43,361	2,0851	90,8	2,4
43,96	2,05807	23,7	0,6
44,131	2,0505	13,1	0,3
44,38	2,03956	11,5	0,3
44,599	2,03006	18,6	0,5
44,809	2,02103	25,1	0,7

Tabla 15. Datos de XRD para el lote n.º 6

CMX001, lote n.º 6			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ångstrom	Cuentas	%
2,32	38,04996	126	3,4
2,882	30,62985	3726	100
3,642	24,24355	4,49	0,1
3,739	23,60985	14,4	0,4
4,398	20,07461	11,3	0,3
5,76	15,33156	481	12,9
7,74	11,41305	5,49	0,1
8,678	10,18152	15,9	0,4

ES 2 604 137 T3

9,42	9,38104	11,1	0,3
11,576	7,638	96,9	2,6
12,544	7,05116	202	5,4
12,84	6,88901	47,7	1,3
13,191	6,70641	27,7	0,7
15,572	5,686	36,3	1
16,583	5,34163	4,26	0,1
17,432	5,08328	80,5	2,2
18,197	4,87131	45,8	1,2
19,281	4,59985	13,8	0,4
20,12	4,40979	31,7	0,9
20,315	4,36785	65,8	1,8
20,795	4,26807	165	4,4
21,64	4,10327	123	3,3
22,548	3,9401	53,1	1,4
23,302	3,81436	27	0,7
23,973	3,70911	120	3,2
24,89	3,57451	35,7	1
25,264	3,52235	4,38	0,1
25,68	3,46624	8,59	0,2
25,76	3,45566	13,5	0,4
26,706	3,33536	4,72	0,1
27,173	3,27907	8,99	0,2
27,977	3,1867	20,2	0,5
28,343	3,14638	9,39	0,3
28,874	3,08969	10,2	0,3
29,601	3,01544	8,21	0,2
31,495	2,83823	18,4	0,5
34,011	2,83382	5,23	0,1
40,788	2,2105	5,9	0,2
41,78	2,16029	4,64	0,1
42,28	2,13588	1,76	0
42,533	2,12377	3,61	0,1
44,651	2,0278	3,94	0,1

5 Tal como resulta evidente mediante los difractogramas de rayos X de polvo, los lotes n.ºs 1-5 de la forma A presentaban sustancialmente los mismos patrones de polvo. En efecto, todos los lotes producidos mediante el procedimiento descrito en el ejemplo 2 examinados fueron sistemáticamente la forma A. Tal como resulta evidente también mediante los difractogramas de rayos X de polvo superpuestos en la figura 7, la forma A y la forma B presentaban patrones de polvo diferentes y diferenciados. En la tabla 16 a continuación se muestra un resumen de los difractogramas contrastados.

10 Tabla 16. Diferencias de XRD de polvo entre la forma A y la forma B

Ángulo (2 θ)	Forma A, lote n.º 4	Forma B, lote n.º 6
5,496	✓	-
5,76	-	✓
11,001	✓	-
11,576	-	✓
12,544	-	✓
13,676	✓	-
14,27	✓	-
17,432	-	✓
17,826	✓	-
19,232	✓	-
23,263	✓	-
23,973	-	✓

Ejemplo 12

15 Formulaciones de comprimidos

Se han desarrollado varias concentraciones de comprimidos para CMX001. Se comprimieron los comprimidos a partir de una combinación común, mientras se variaba la carga de fármaco para diferentes concentraciones. Las formas de dosificación de 20 mg, 50 mg y 100 mg, respectivamente, son comprimidos redondos, biconvexos, con dimensiones de 7,3 mm x 3,5 mm, 7,9 mm x 3,8 mm y 10,5 mm x 4,4 mm. Se formuló CMX001, como ácido libre, como comprimidos de liberación instantánea, mediante compresión directa, que contenían 20, 50 ó 100 mg de CMX001 (véanse las tablas 17 y 18).

5

Tabla 17. Composición de comprimidos de 20 mg de CMX001

Componente	Función	Cantidad por comprimido	
		% (p/p)	mg/comprimido
CMX001	Principio activo	12,50	25,00 ^y
Celulosa microcristalina silificada	Diluyente, aglutinante, adyuvante de flujo	26,88	41,50
Manitol	Diluyente	41,75 ^x	66,01 ^x
Celulosa microcristalina y manitol	Diluyente, aglutinante	13,38	19,41
Crospovidona	Disgregante	4,50	6,48
Estearato de magnesio	Lubricante	1,00	1,60
Total:		100,00	160,00
^y La cantidad de CMX001 se ajustó basándose en el factor de pureza del principio activo.			
^x El peso objetivo de manitol se ajustó para mantenerlo constante en base a cada comprimido.			

10

Tabla 18. Composición de comprimidos de 50 y 100 mg de CMX001

Componente	Función	Cantidad por comprimido	
		% (p/p)	mg/g
CMX001	Principio activo	27,78	277,8 ^y
Celulosa microcristalina silificada	Diluyente, aglutinante, adyuvante de flujo	22,18	221,8
Manitol	Diluyente	34,46 ^x	344,6 ^x
Celulosa microcristalina y manitol	Diluyente, aglutinante	11,04	110,4
Crospovidona	Disgregante	3,714	37,14
Estearato de magnesio	Lubricante	0,8253	8,253
Total:		100,00	1000,00
^y La cantidad de CMX001 se ajustó basándose en el factor de pureza del principio activo.			
^x El peso objetivo de manitol se ajustó para mantenerlo constante en base a cada comprimido.			

Ejemplo 13

15

Estudios de estabilidad

Se completaron estudios de estabilidad para comprimidos de 50 mg y 100 mg. Las tablas 19 y 20 muestran los resultados para los comprimidos de 50 mg y 100 mg, respectivamente.

20

Tabla 19. Datos de estabilidad para comprimidos de CMX001, 50 mg

Prueba	Especificaciones	Inicial	1 Mes	
			25°C/60% de HR	40°C/75% de HR
Aspecto	Comprimidos biconvexos convencionales de blancos a blanquecinos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos
Identificación	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón
Contenido en agua	Notificar resultados	2,03%	1,51%	1,49%
Ensayo	Del 90,0% al 110,0% de lo declarado en la etiqueta	99,6% de lo declarado en la etiqueta	100,6% de lo declarado en la etiqueta	102,3% de lo declarado en la etiqueta
Sustancias relacionadas	Notificar sustancias relacionadas individuales: \geq 0,05%; sustancias relacionadas totales:	RRT 0,64: 0,14% RRT 0,83: 0,16% RRT 1,17: <0,05% RRT 1,33: 0,06% RRT 2,04: 0,05%	RRT 0,63: 0,12% RRT 0,86: 0,15% RRT 1,33: 0,06%	RRT 0,63: 0,12% RRT 0,86: 0,15% RRT 1,33: 0,05%

ES 2 604 137 T3

	NMT 2,5%	RRT 2,09: <0,05% RRT 2,41: <0,05% Total: 0,41%	RRT 2,08: 0,05% Total: 0,38%	RRT 2,08: 0,05% Total: 0,37%
Disolución	Notificar resultados a los 45 minutos	Prom.: 98% % de DER: 3,6%	Prom.:99% % de DER: 1,9%	Prom.:99% % de DER: 1,2%

Tabla 20. Datos de estabilidad para comprimidos de CMX001, 100 mg

Prueba	Especificaciones	Inicial	1 Mes	
			25°C/60% de HR	40°C/75% de HR
Aspecto	Comprimidos biconvexos convencionales de blancos a blanquecinos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos	Comprimidos biconvexos convencionales blancos
Identificación	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón	Tiempo de retención compatible con el patrón
Contenido en agua	Notificar resultados	2,00%	1,36%	1,43%
Ensayo	Del 90,0% al 110,0% de lo declarado en la etiqueta	102,1% de lo declarado en la etiqueta	102,0% de lo declarado en la etiqueta	99,4% de lo declarado en la etiqueta
Sustancias relacionadas	Notificar sustancias relacionadas individuales: $\geq 0,05\%$; sustancias relacionadas totales: NMT 2,5%	RRT 0,64: 0,14% RRT 0,83: 0,17% RRT 1,17: <0,05% RRT 1,33: 0,06% RRT 2,05: 0,05% RRT 2,09: <0,05% RRT 2,41: <0,05% Total: 0,42%	RRT 0,62: 0,12% RRT 0,85: 0,15% RRT 1,34: 0,06% RRT 2,10: < LOQ Total: 0,33%	RRT 0,61: 0,12% RRT 0,85: 0,15% RRT 1,33: 0,05% RRT 2,10: < LOQ Total: 0,32%
Disolución	Notificar resultados a los 45 minutos	Prom.: 96% % de DER: 2,7%	Prom.:95% % de DER: 0,9%	Prom.:95% % de DER: 2,3%

5 Ejemplo 14

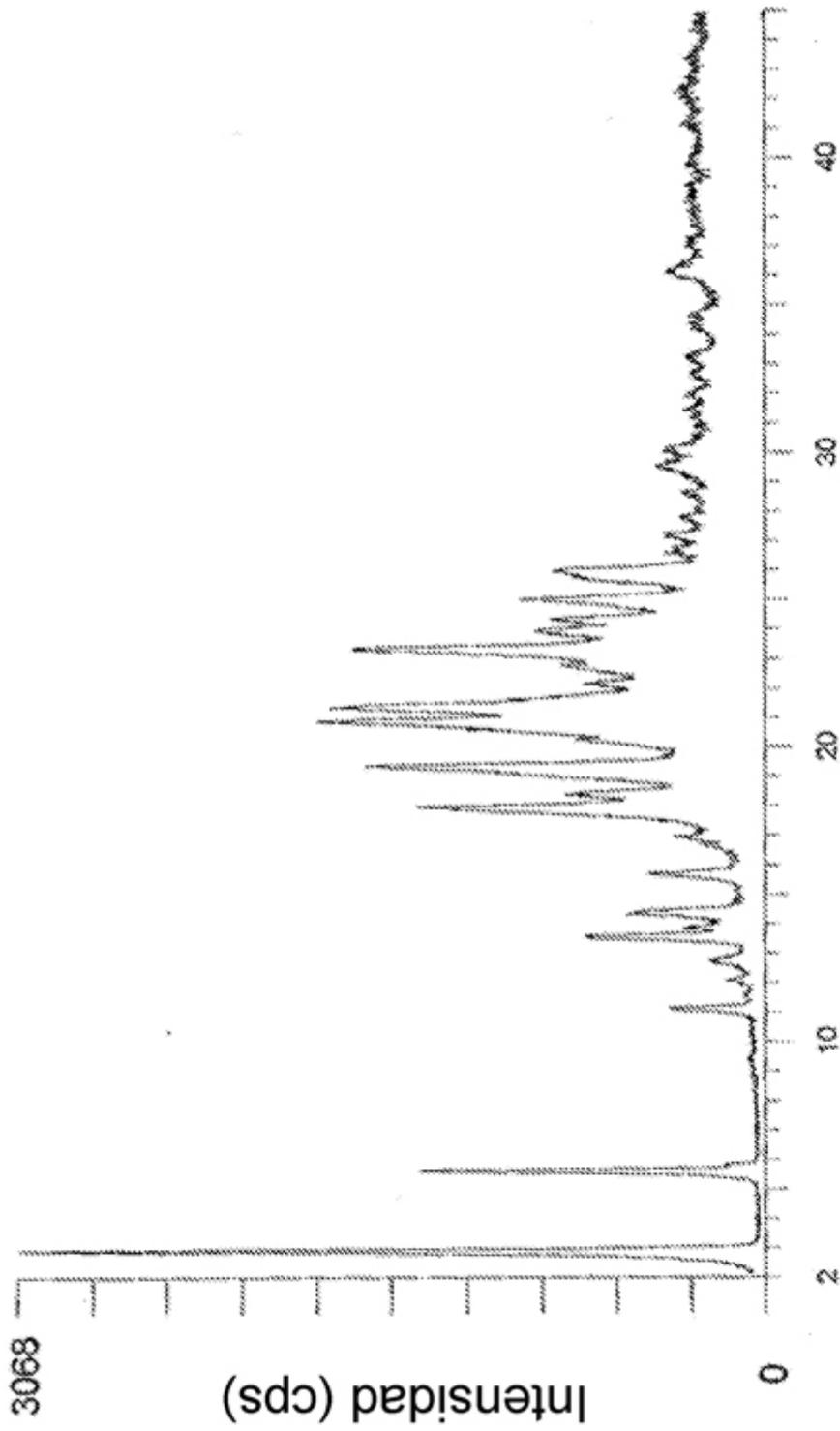
Sal de monoamonio de CMX001

10 Se convirtió CMX001, como ácido libre, en la sal de monoamonio usando el siguiente método. Se equipó un matraz de fondo redondo de 5 litros con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un adaptador de entrada de gas. Se cargó el matraz con CMX001, como ácido libre (87,3 g, 0,155 mol), 2-propanol (180 ml) e hidróxido de amonio al 28-30% (13 ml). Se agitó la reacción y se llevó a reflujo (62-80°C) para lograr la disolución (10 min). Nota: no se dejó agitar la disolución durante más de 15 min a reflujo. Se dejó enfriar la disolución hasta menos de 25°C durante 16 ± 8 h. Se enfrió la mezcla hasta 5 ± 5°C durante un mínimo de 1 h. Se filtró el producto y se lavó con 2-propanol enfriado (5 ± 5°C, 430 ml). Se secó el producto, un sólido blanco, a 30-35°C durante 25 h y 10 min ± 2 h. Rendimiento: aproximadamente 86,8 g (0,15 moles) de **CMX001**, como sal de amonio; 96,7% de la teoría basándose en el **CMX001**, como ácido libre. Monitorización del procedimiento: pH de la disolución de CMX001 como sal de amonio.

15

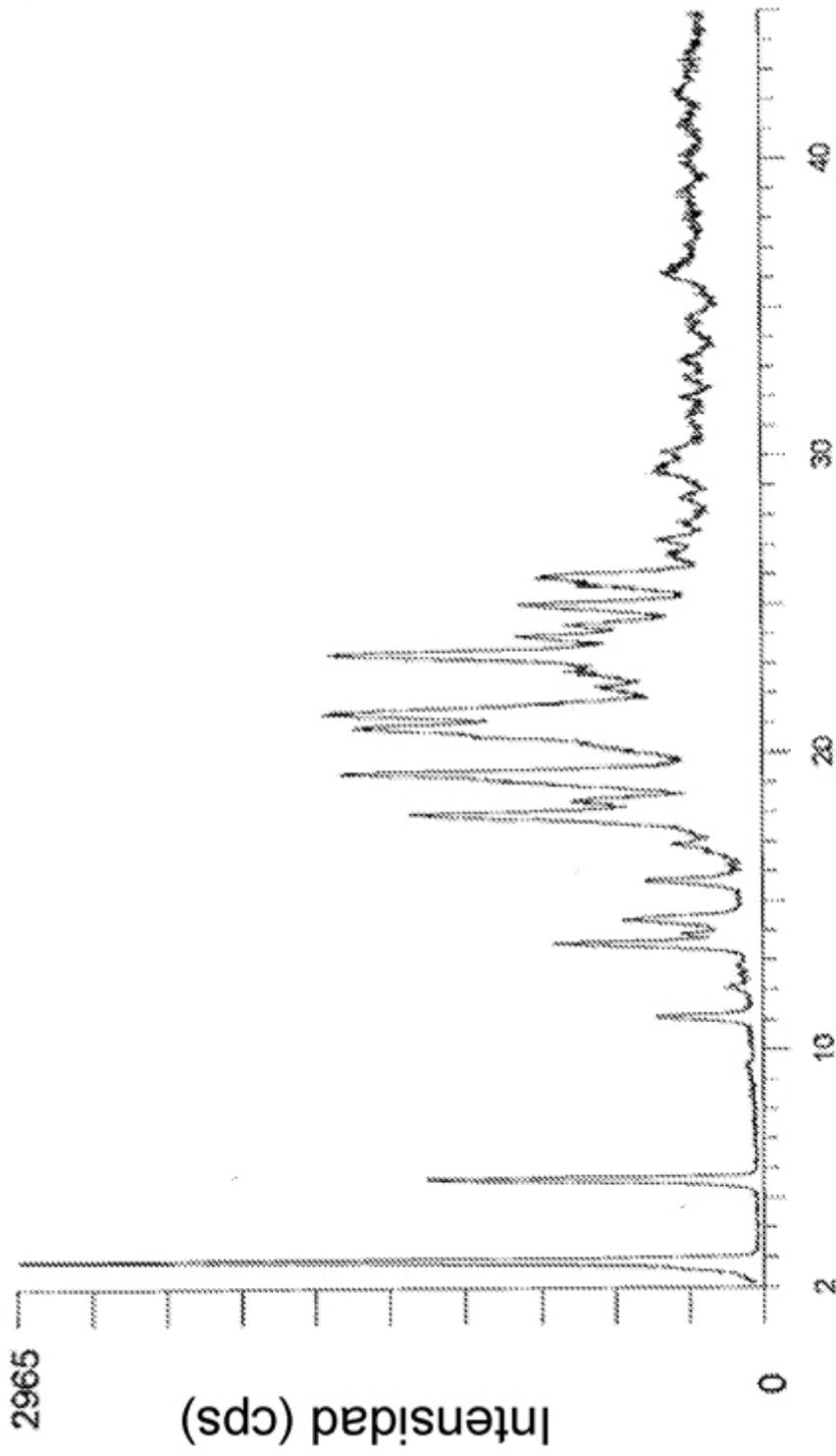
REIVINDICACIONES

1. Forma mórfica de éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (forma A) **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a 5,5, 19,3, 20,8 y 21,3 grados 2 θ y una pureza superior al 91%.
5
2. Forma mórfica según la reivindicación 1, **caracterizada por** un patrón de difracción de rayos X expuesto en la figura 4.
- 10 3. Forma mórfica según la reivindicación 1, producida mediante un procedimiento de purificación que comprende recristalizar una preparación en bruto del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico en metanol.
- 15 4. Método para sintetizar la forma mórfica según la reivindicación 1 con una pureza superior al 91%, que comprende:
 - (a) poner en contacto citosina con (S)-tritol glicidil éter en presencia de un carbonato de metal y N,N-dimetilformamida o alcohol *terc*-amílico para formar (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina;
 - 20 (b) poner en contacto (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina con sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico en presencia de di-*terc*-butóxido de magnesio y N,N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido o 1-metil-2-pirrolidina para formar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico;
 - 25 (c) poner en contacto éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico con un agente de eliminación de grupo protector en presencia de metanol para formar éster mono[3-(hexadeciloxi)propil] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico en bruto; y
 - 30 (d) recristalizar el éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico en bruto en metanol, etanol, isopropanol, metanol:acetona:agua, metanol:acetona o metanol:agua.
- 35 5. Método según la reivindicación 4, en el que el éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico producido tiene una pureza de >99%.
6. Método según la reivindicación 4, en el que el producto obtenido comprende menos del 1,5% de material N⁴-alquilado.
- 40 7. Método según la reivindicación 4, en el que el di-*terc*-butóxido de magnesio tiene una pureza superior al 98%.
- 45 8. Composición farmacéutica que comprende una forma mórfica según la reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable.



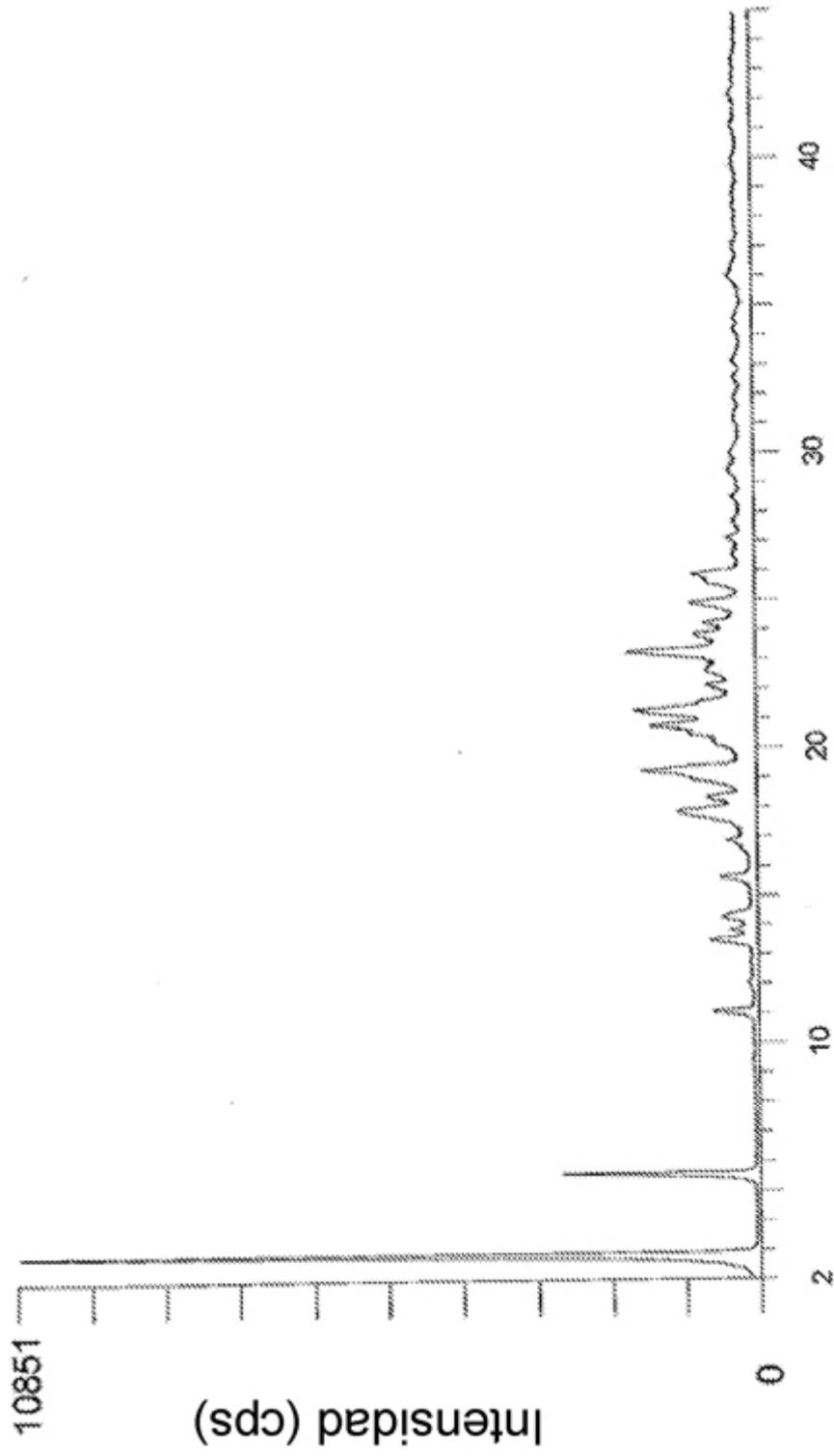
Escala 2-theta

FIG. 1



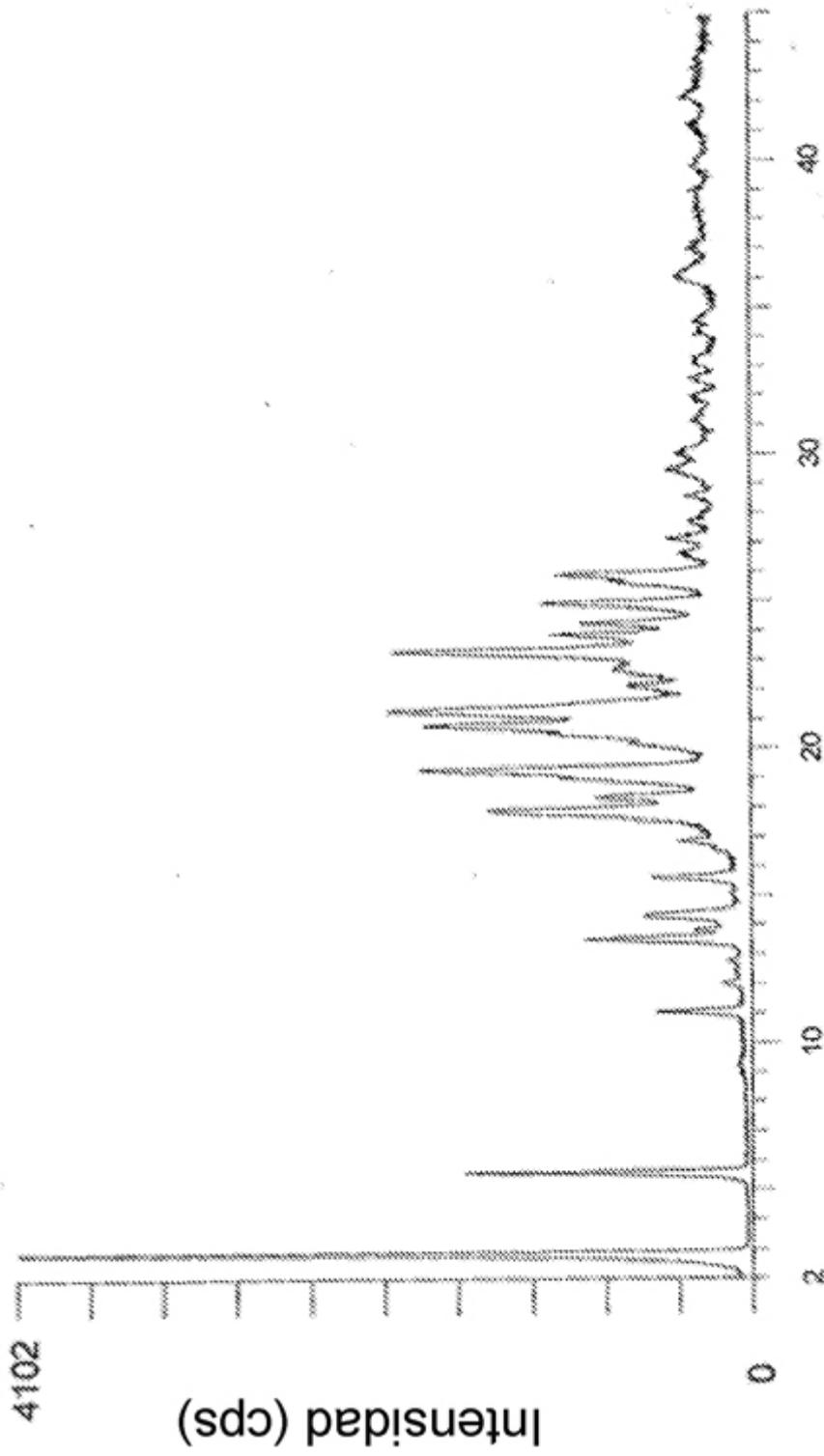
Escala 2-theta

FIG. 2



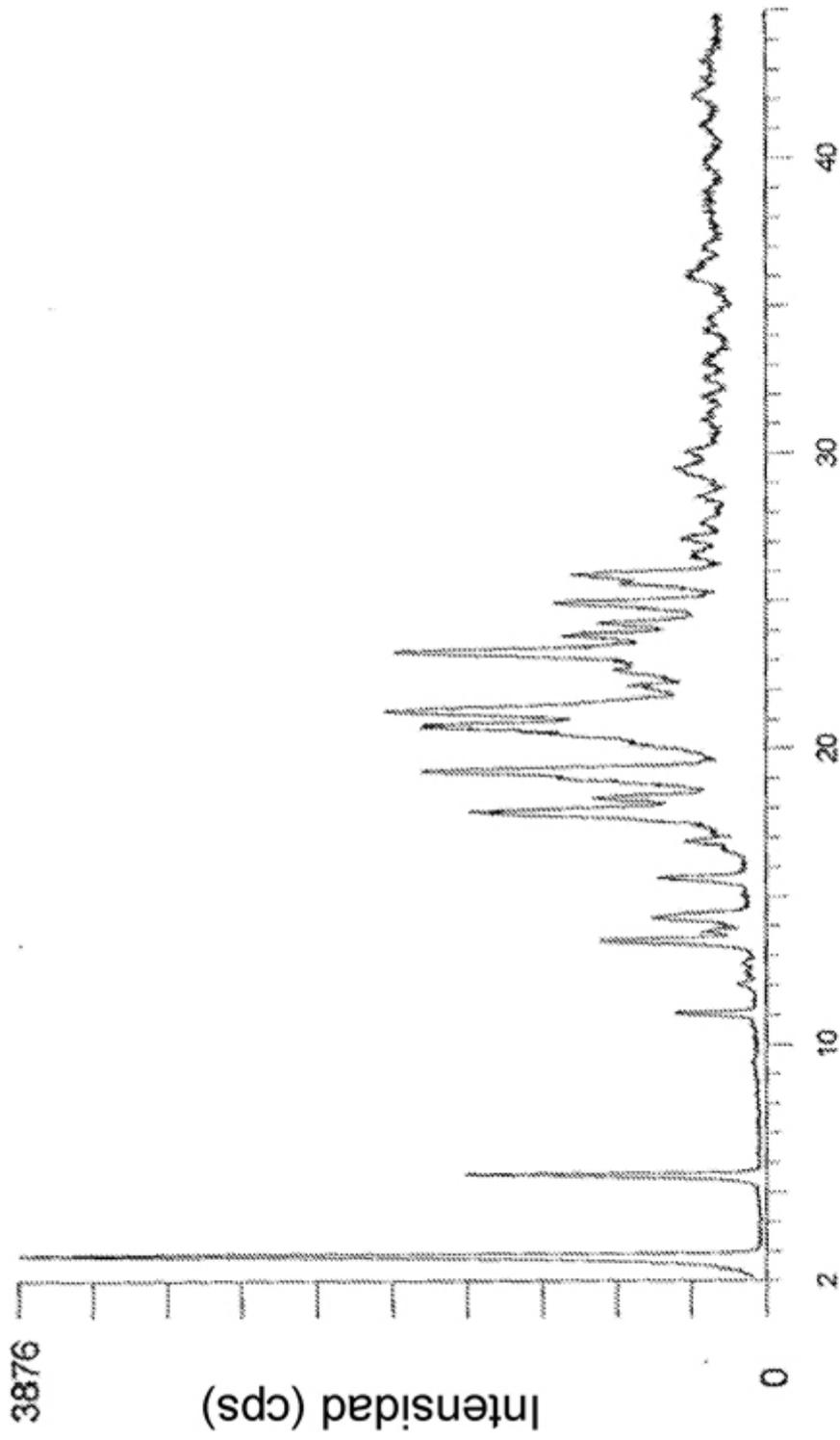
Escala 2-theta

FIG. 3



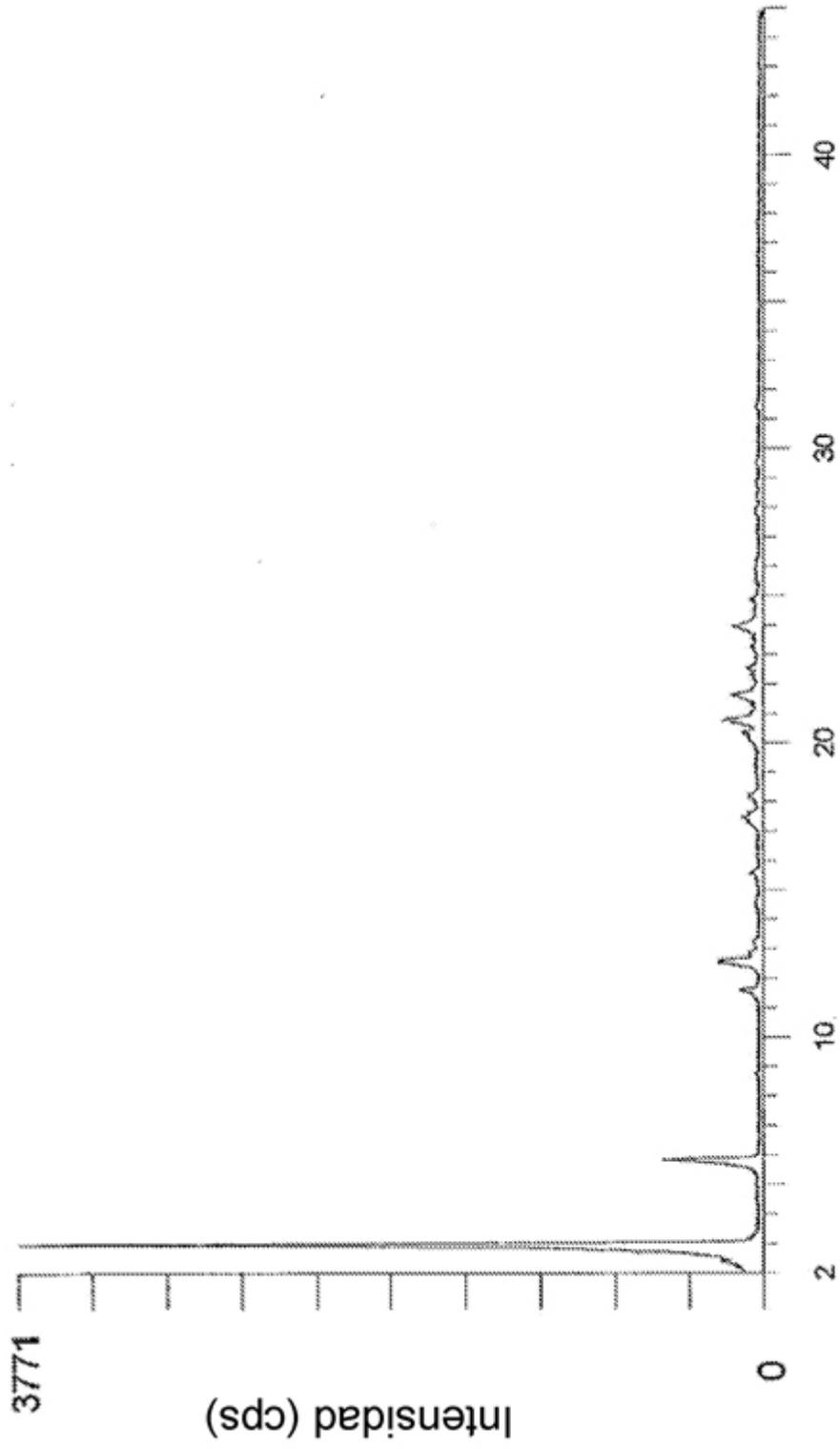
Escala 2-theta

FIG. 4



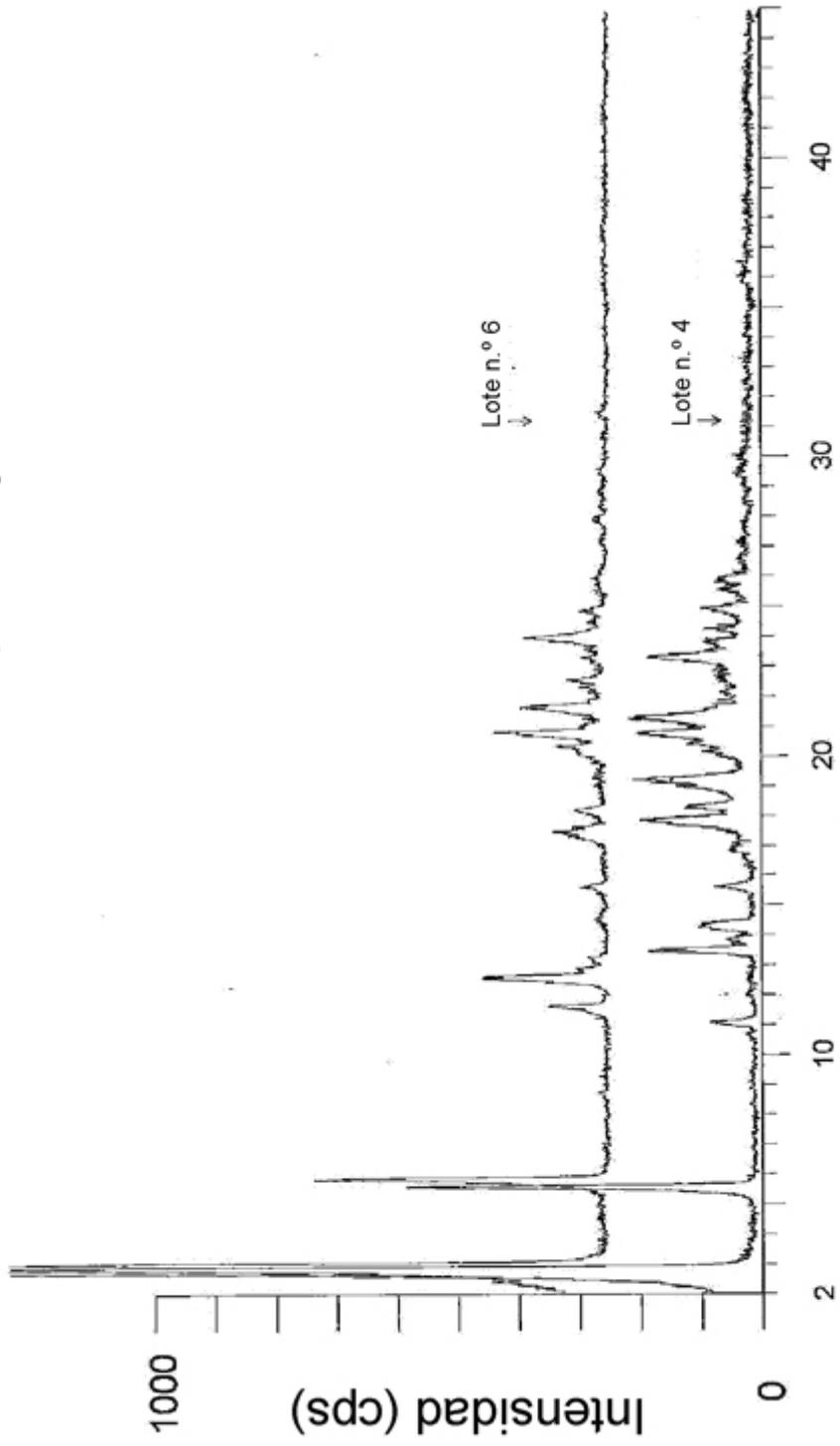
Escala 2-theta

FIG. 5



Escala 2-theta

FIG. 6



Escala 2-theta

FIG. 7

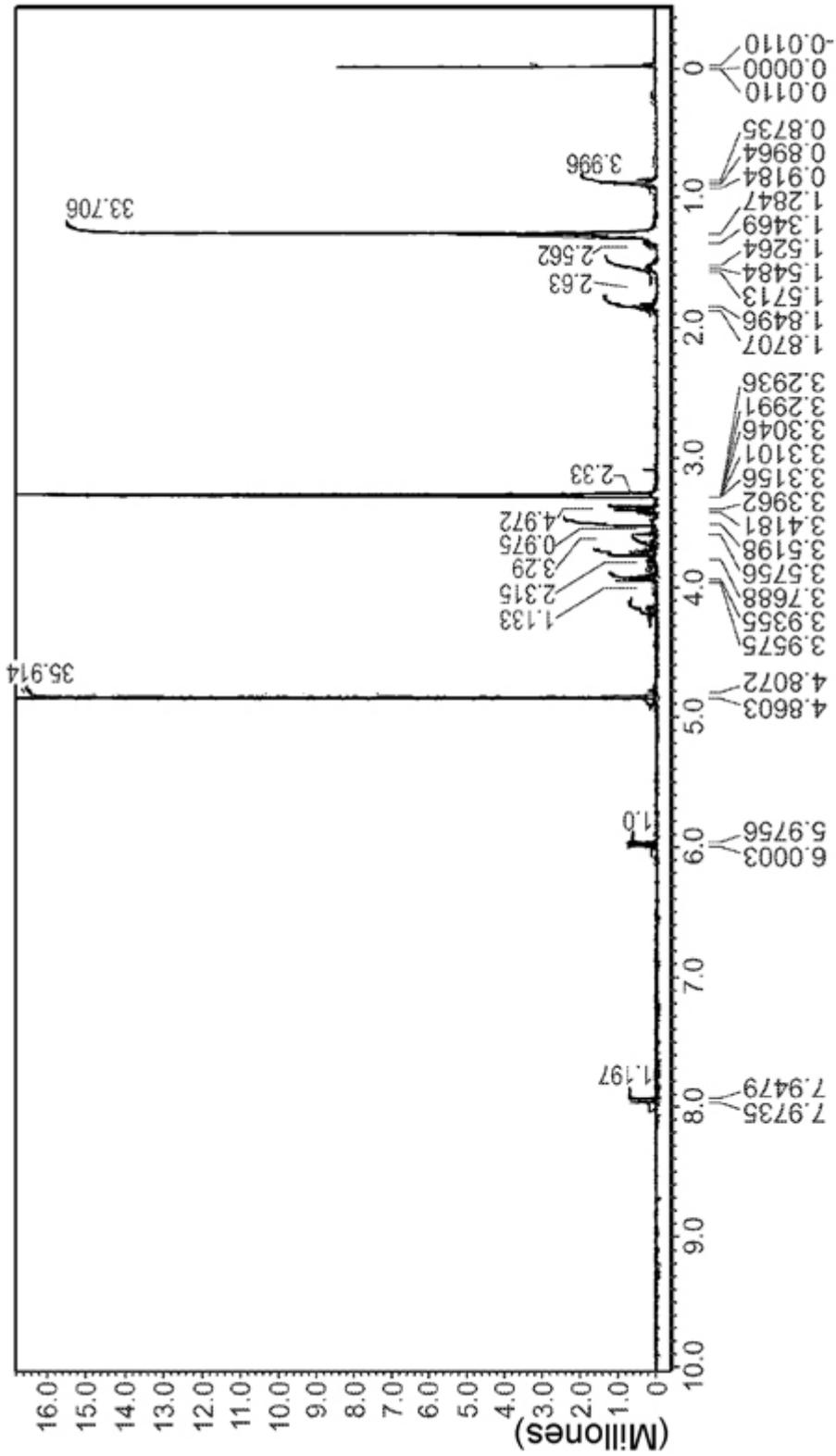


FIG. 8(a)

X: partes por millón: 1H

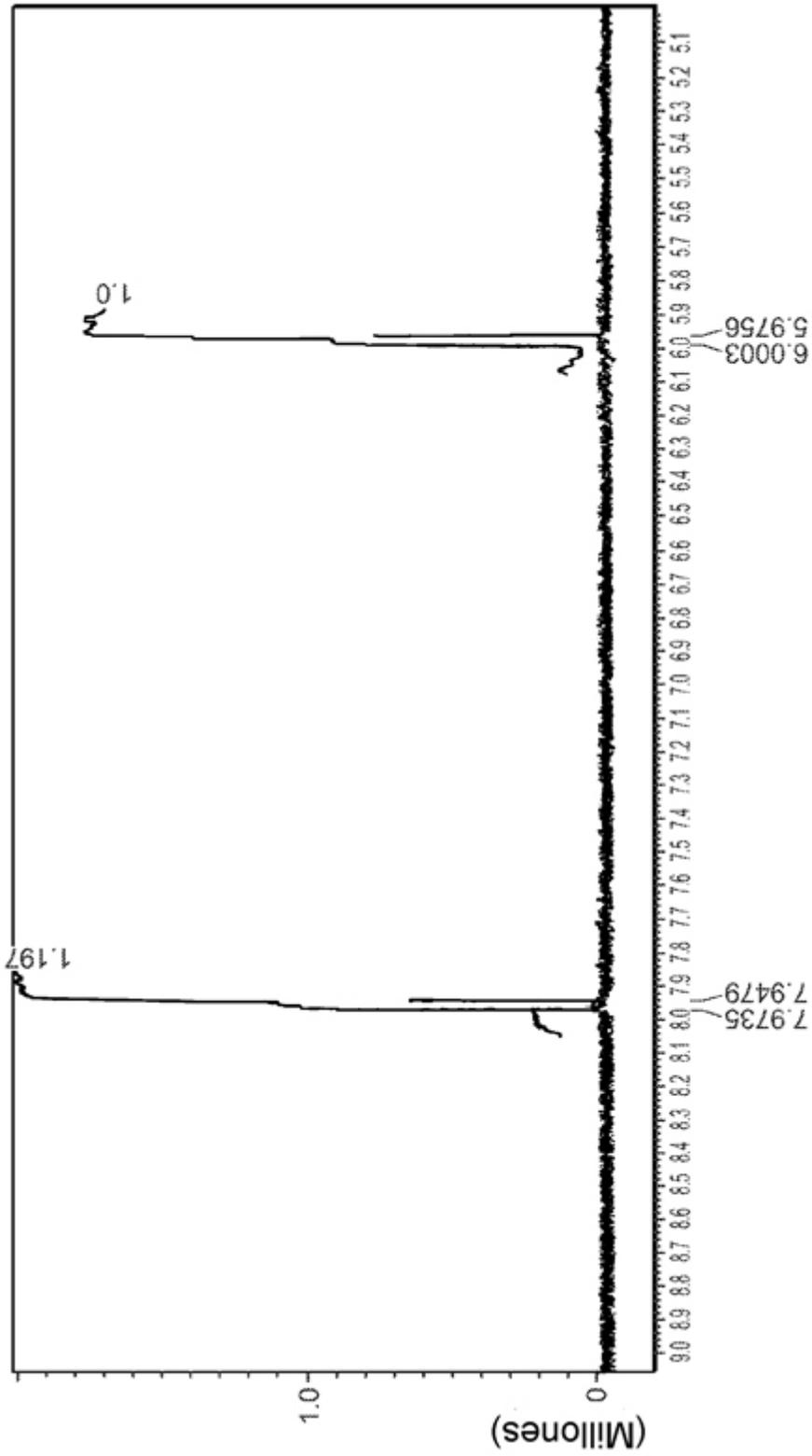


FIG. 8(b)

X: partes por millón: 1H

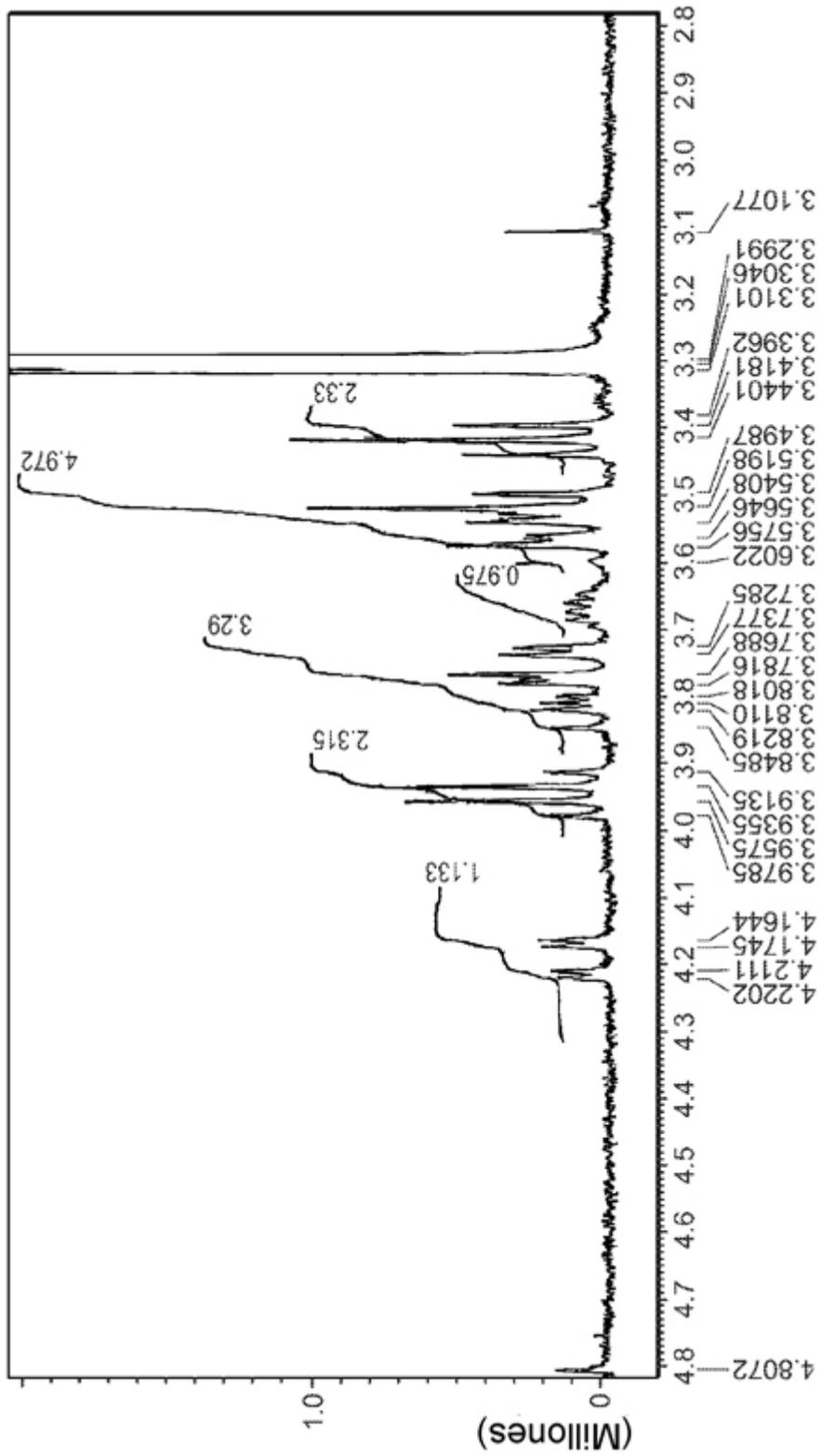


FIG. 8(c)

X: partes por millón: 1H

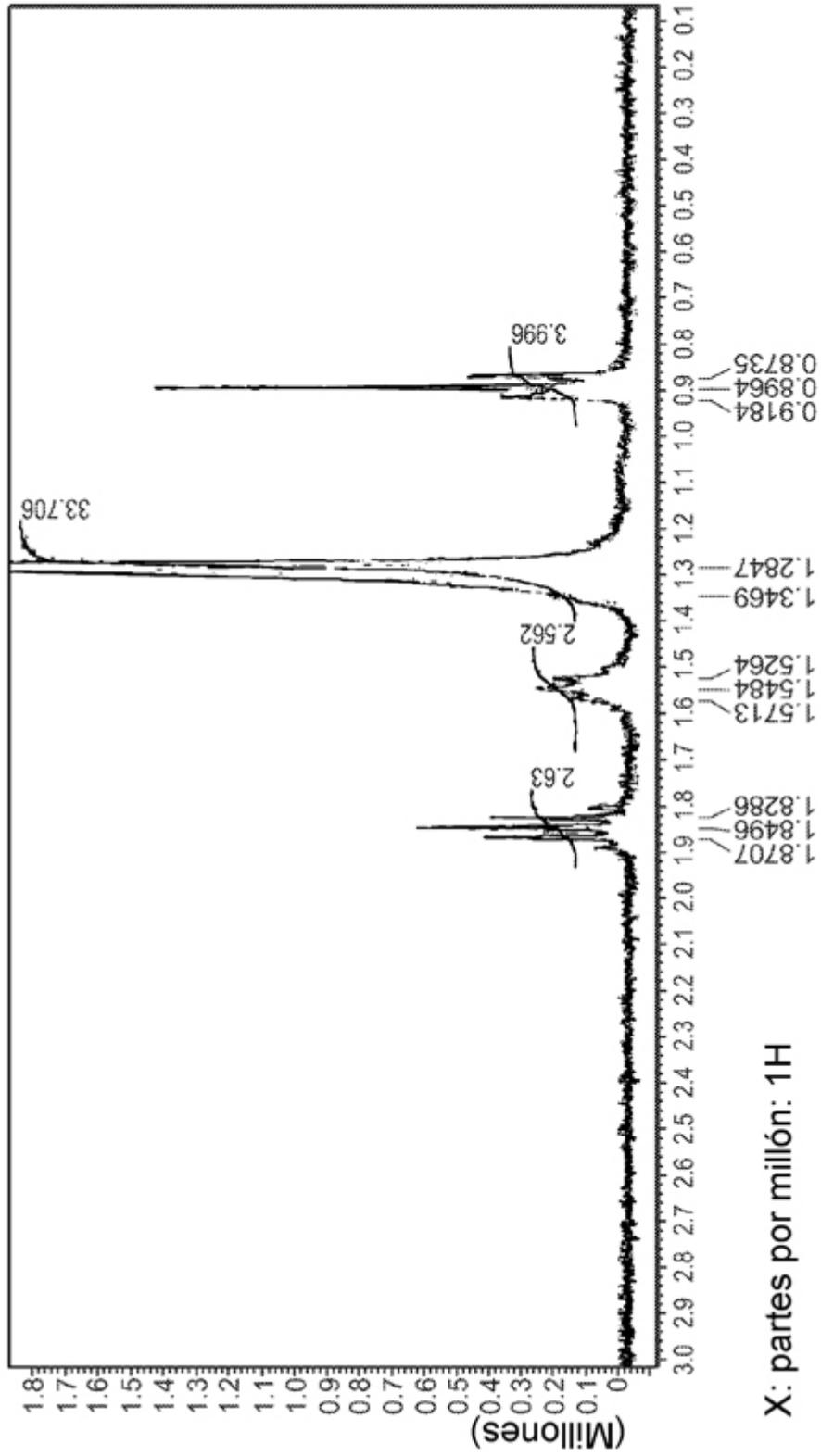
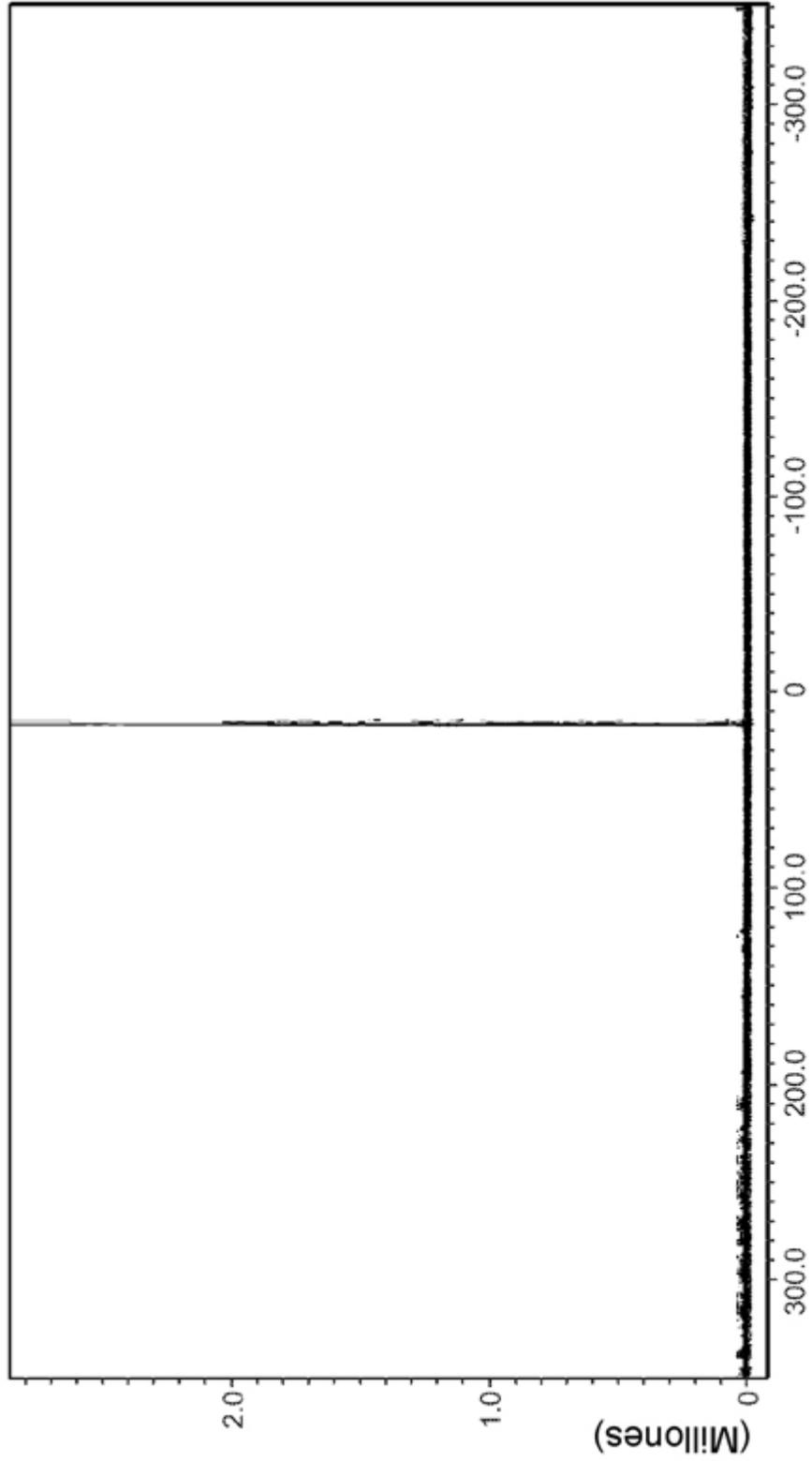
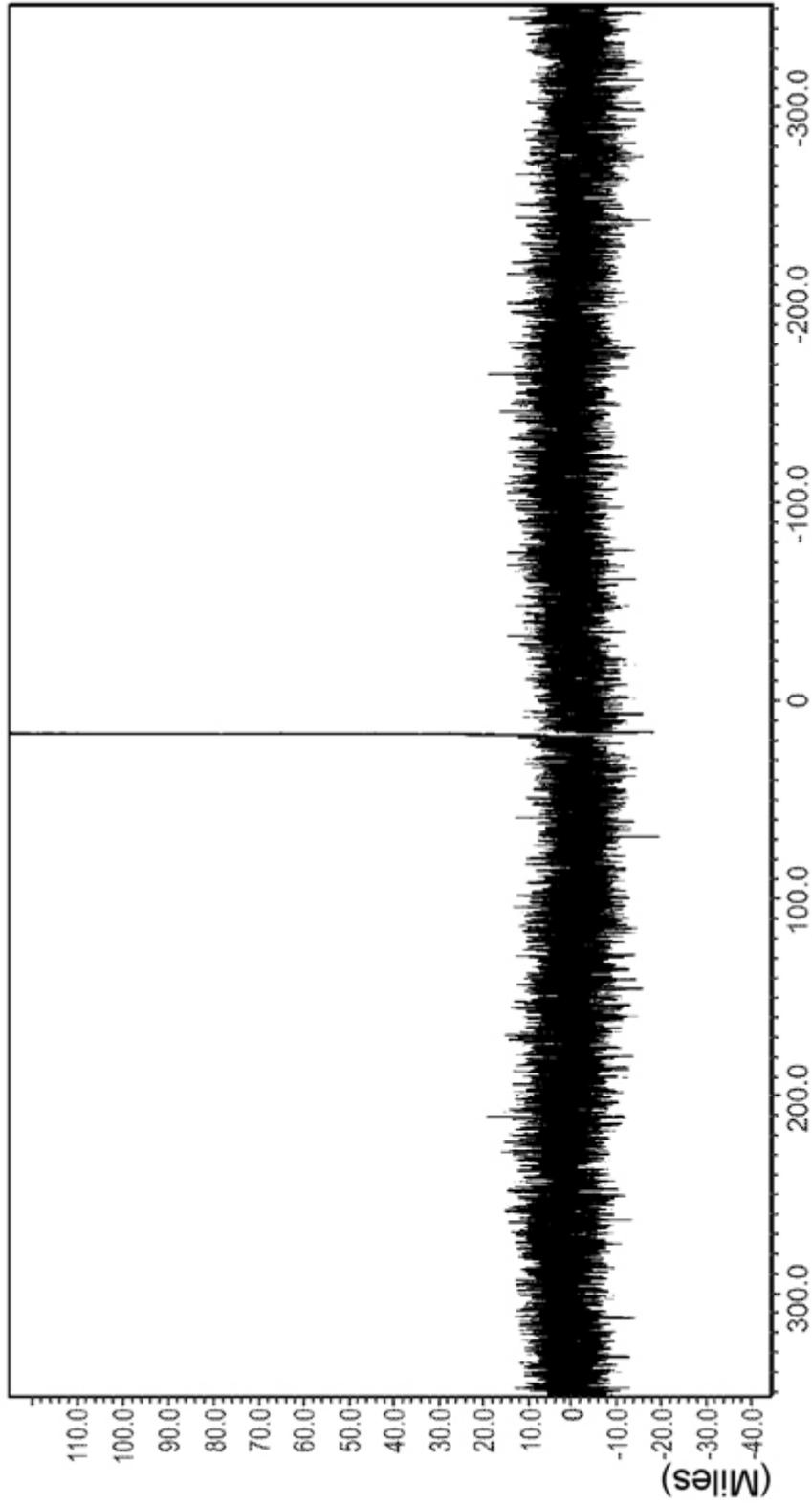


FIG. 8(d)



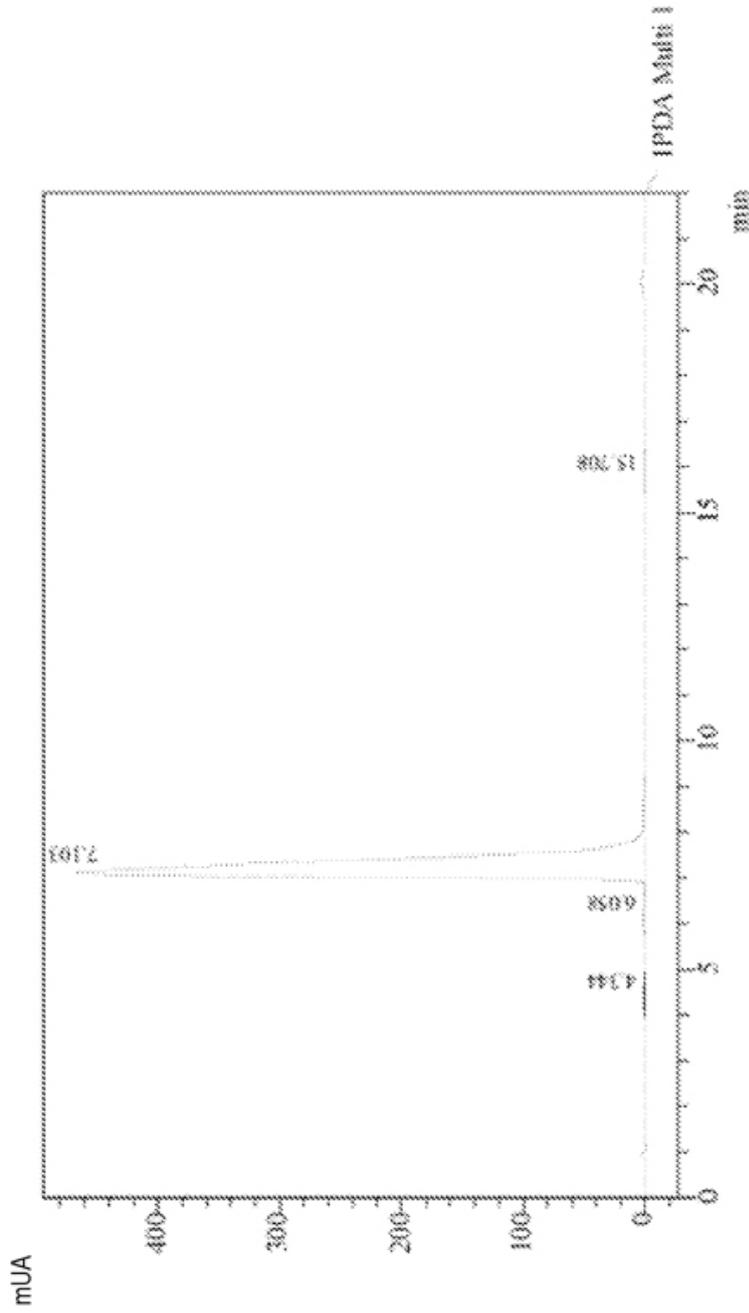
X: partes por millón: 31P

FIG. 8(e)



X: partes por millón: 31P

FIG. 8(f)



1 IPDA Multi 1 / 274nm 4nm

Tabla de picos

PDA Ch1 274nm 4nm						
N.º de pico	Nombre	Tiempo de ret.	Area	Altura	% de área	
1		4.344	41694	1553	0.366	
2		6.058	32869	1656	0.289	
3	CMX101	7.103	11292259	467115	99.236	
4		15.708	12389	583	0.109	
Total			11379181	476907	100.000	

FIG. 9