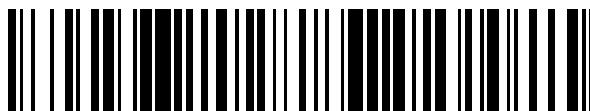


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 095**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

C07F 9/6512 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2008 PCT/US2008/005322**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2008 WO08133966**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08743275 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016 EP 2155257**

54 Título: **Métodos de reducción de la nefrotoxicidad en sujetos a quienes se administra nucleósido**

30 Prioridad:

27.04.2007 US 914532 P

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

18.04.2017

73 Titular/es:

**CHIMERIX, INC. (100.0%)
2505 MERIDIAN PARKWAY, SUITE 340
DURHAM, NC 27713, US**

72 Inventor/es:

PAINTER, GEORGE R.

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 609 095 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

Métodos de reducción de la nefrotoxicidad en sujetos a quienes se administra nucleósido

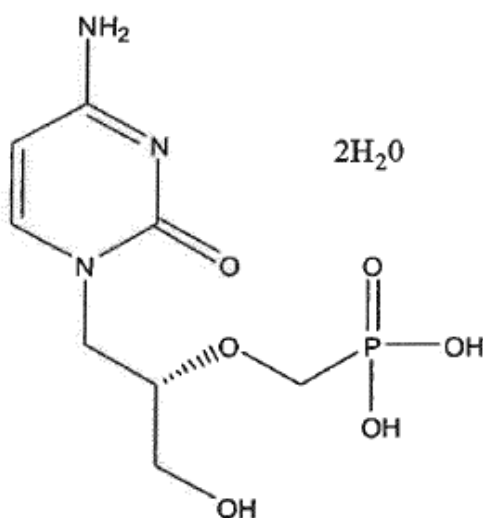
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un compuesto nucleósido de fosfonato para su uso en el tratamiento del adenovirus en un sujeto inmunodeficiente.

10 **Antecedentes de la invención**

El Cidofovir (VISTEDE®) es un análogo nucleósido aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes con SIDA. Es activo contra todos los virus de ADNbc que causan enfermedades a los seres humanos. El Cidofovir tiene la estructura:

15

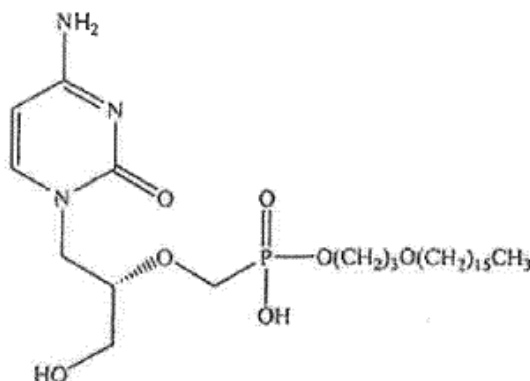


20 El Cidofovir requiere la infusión intravenosa, y está limitado por la dosis debido a su nefrotoxicidad. Se han producido casos de insuficiencia renal aguda que han dado lugar a la diálisis y/o han contribuido a la muerte con tan solo una o dos dosis de Cidofovir VISTEDE®. Véase, por ejemplo, Gilead Letter, "Important Drug Warning" (Septiembre de 1996) (disponible en la FDA de EE.UU.). Por lo tanto, con la terapia de Cidofovir, se requieren la hidratación previa con solución salina normal y la administración junto con probenecid. Véase, por ejemplo, S. Lacy, *Toxicological Sciences* 44, 97-106 (1998).

25 Las patentes de EE.UU. n.º 6.716.825; 7.034.014; 7.094.772; y 7.098.197, concedidas a Hostetler *et al.* describen conjugados lipídicos de compuestos de fosfonato, incluyendo el cidofovir, para el tratamiento de la enfermedad. Bidanset D. *et al.*, *The Journal of Infectious Diseases*, 2004; 190:499-503 describen la actividad oral de profármacos de éster lipídico y éter de cidofovir contra la infección experimental por citomegalovirus humano.

30 **Sumario de la invención**

La presente invención proporciona un compuesto:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de adenovirus en un sujeto inmunodeficiente, en el que dicho sujeto inmunodeficiente es un ser humano. El sujeto inmunodeficiente puede tener inmunodeficiencia primaria o adquirida.

5 En una realización de la invención, el sujeto inmunodeficiente tiene inmunodeficiencia adquirida, como resultado de la terapia inmunosupresora. La Ciclosporina, por ejemplo, es un fármaco inmunosupresor ampliamente usado en el trasplante de órganos postalogénico para reducir la actividad del sistema inmune del paciente y, de este modo, el riesgo de rechazo del órgano. En una realización de la invención, por lo tanto, el sujeto inmunodeficiente es un paciente de trasplante. El sujeto inmunodeficiente puede ser un paciente con trasplante renal, un paciente con trasplante hepático o un paciente con trasplante de médula ósea. En una realización alternativa de la invención, el sujeto padece el síndrome de fatiga crónica.

15 En una realización de la invención, la infección viral que se va a tratar es resistente al tratamiento con un fosfonato nucleósido acíclico no conjugado, por ejemplo, cidofovir, cidofovir cíclico, tenofovir y adefovir, etc. Como alternativa o además, un fosfonato nucleósido acíclico no conjugado presenta efectos secundarios tóxicos en dicho sujeto inmunodeficiente.

20 En otra realización de la invención, el sujeto inmunodeficiente está infectado con dos o más virus, siendo al menos uno de ellos, preferentemente, un virus de ADNbc, y los virus presentan acción sinérgica.

Preferentemente, el compuesto conjugado se usa para tratar una infección por un virus de ADNbc en un sujeto inmunodeficiente, siendo dicho sujeto resistente al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir) o presentando dicho sujeto efectos secundarios debidos al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir).

25 El paciente puede ser un paciente de trasplante de células madre de médula ósea, especialmente cuando hay un riesgo (real o percibido) de toxicidad en la médula ósea por el ganciclovir en el paciente.

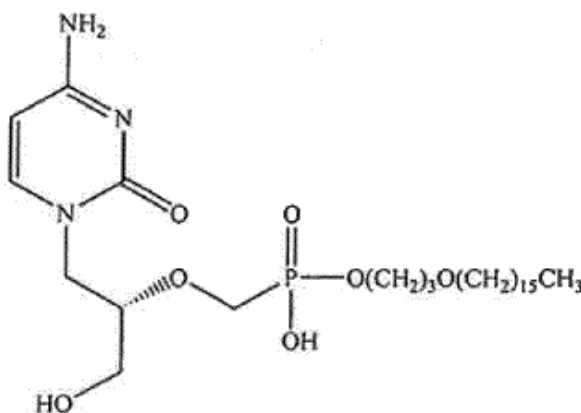
30 Preferentemente, el compuesto conjugado de la invención se administra por vía oral, preferentemente a una dosis inferior a 5 mg/kg, más preferentemente a una dosis inferior a 1 mg/kg. Más preferentemente, dicho compuesto conjugado se administra a dicho sujeto a una dosis de 10 o 20, hasta 200 o 300 o hasta 5.000 ug/kg. Los conjugados lipídicos de la invención se pueden administrar diariamente, cada dos días, una vez a la semana o una vez cada 2 semanas.

Breve descripción de las figuras

35 La **Figura 1** muestra las curvas de concentración en plasma de CMX001 tras la administración de una sola dosis; y la **Figura 2** muestra las curvas de concentración en plasma de Cidofovir tras la administración de una sola dosis de CMX001.

Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, la presente invención proporciona un compuesto:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de adenovirus en un sujeto inmunodeficiente, en el que dicho sujeto inmunodeficiente es un ser humano. En algunas realizaciones, el compuesto conjugado se administra a dicho sujeto a una dosis inferior a 1 mg/kg; en algunas realizaciones, el compuesto conjugado se administra a dicho sujeto a una dosis de 10 o 20 hasta 200 o 300 µg/kg.

En algunas realizaciones, la presente invención es particularmente útil en el tratamiento de sujetos afectados por al menos dos virus diferentes o dos virus de ADNbc diferentes que se activan de manera sinérgica entre sí. Véase, por ejemplo, L. T. Feldman *et al.*, PNAS, 15 de agosto de 1982, 4952-4956; B. Bielora *et al.*, "Bone Marrow Transplant", septiembre de 2001; 28(6): 613-614.

5

A continuación, se explica la presente invención con mayor detalle.

A. Definiciones

10 "Alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena lineal o ramificada o radical cíclico monovalentes de uno a veinticuatro átomos de carbono, incluyendo metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, isobutilo, *tert*-butilo, *n*-hexilo y similares.

15 "Alquilo sustituido", como se usa en el presente documento, comprende grupos alquilo que portan además uno o más sustituyentes seleccionados entre hidroxilo, alcoxi (de un grupo alquilo inferior), mercapto (de un grupo alquilo inferior), cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, heterocíclico, heterocíclico sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, ariloxi, ariloxi sustituido, halógeno, trifluorometilo, ciano, nitro, nitrona, amino, amido, -C(O)H, acilo, oxiacilo, carboxilo, carbamato, sulfonilo, sulfonamida, sulfurilo y similares.

20 "Alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono, y que tienen en el intervalo de aproximadamente 2 a 24 átomos de carbono, y "alqueno sustituido" se refiere a grupos alqueno que portan además uno o más sustituyentes como se ha expuesto anteriormente.

25 "Arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos que tienen en el intervalo de 6 a 14 átomos de carbono y "arilo sustituido" se refiere a grupos arilo que además portan uno o más sustituyentes como se expuesto anteriormente.

30 "Heteroarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos aromáticos que contienen uno o más heteroátomos (por ejemplo, N, O, S o similares) como parte de la estructura del anillo, y que tienen en el intervalo de 3 a 14 átomos de carbono y "heteroarilo sustituido" se refiere a grupos heteroarilo que portan además uno o más sustituyentes como se ha expuesto anteriormente.

35 "Enlace" o "enlace de valencia", como se usan en el presente documento, se refieren a un enlace entre los átomos que consiste en un par de electrones.

"Sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, se refiere tanto a sales de adición de ácido como a sales de adición de base.

40 "Profármaco", como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos farmacéuticamente activos que tienen grupos escindibles química o metabólicamente, y que se convierten en el compuesto farmacéuticamente activo por solvolisis o en condiciones fisiológicas *in vivo*.

45 "Parenteral", como se usa en el presente documento, se refiere a técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular o intravítrea.

"Por vía tópica", como se usa en el presente documento, abarca la administración por vía rectal y por pulverización de inhalación, así como las vías más comunes de la piel y las membranas mucosas de la boca y de la nariz, y en pasta de dientes.

50 "Cantidad eficaz" como se usa en el presente documento aplicada a los profármacos de fosfonato de la invención es una cantidad que prevendrá o revertirá los trastornos mencionados anteriormente. En particular, con respecto a los trastornos asociados con el metabolismo óseo, una cantidad eficaz es una cantidad que prevendrá, atenuará o revertirá la resorción ósea anómala o excesiva, o la resorción ósea que se produce en las mujeres con una edad, en particular, después de la menopausia, o prevendrá o combatirá la metástasis ósea y la metástasis visceral en el cáncer de mama.

60 "Inmunodeficiencia" (o "deficiencia inmune"), como se usa en el presente documento, se refiere a un estado en el que se ve comprometida o está totalmente ausente la capacidad del sistema inmune para combatir enfermedades infecciosas. Una persona que tiene una inmunodeficiencia de cualquier tipo se dice que está inmunocomprometida. Una persona inmunodeficiente puede ser particularmente vulnerable a las infecciones oportunistas, además de las infecciones normales.

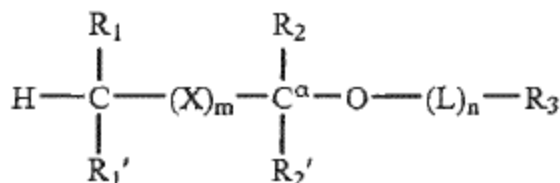
65 "Tratamiento", como se usa en el presente documento, incluye cualquier procedimiento destinado a prevenir, anticiparse, tratar o curar una enfermedad. El tratamiento profiláctico puede incluir bien la profilaxis *primaria* (para prevenir el desarrollo de una enfermedad) y/o la profilaxis *secundaria* (mediante la que la enfermedad ya se ha

desarrollado, y el paciente está protegido contra el empeoramiento de este proceso).

B. Compuestos

5 En el presente documento y en las patentes de EE.UU. n.º 6.716.825; 7.034.014; 7.094.772; y 7.098.197, se describen compuestos, composiciones y formulaciones adicionales.

Los compuestos de fosfonato pueden tener la estructura:



10

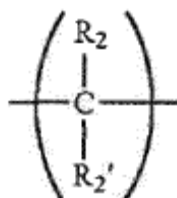
en la que:

15 R_1 y R_1' son independientemente -H, -O-alquilo (C_1 - C_{24}) opcionalmente sustituido, -O-alqueno (C_1 - C_{24}), -O-acilo (C_1 - C_{24}), -S-alquilo (C_1 - C_{24}), -S-alqueno (C_1 - C_{24}) o -S-acilo (C_1 - C_{24}), en los que al menos uno de R_1 y R_1' no son -H, y en los que dichas fracciones alqueno o acilo tienen opcionalmente de 1 a 6 dobles enlaces;

R_2 y R_2' son independientemente -H, -O-alquilo (C_1 - C_7) opcionalmente sustituido, -O-alqueno (C_1 - C_7), -S-alquilo (C_1 - C_7), -S-alqueno (C_1 - C_7), -O-acilo (C_1 - C_7), -S-acilo (C_1 - C_7), -N-acilo (C_1 - C_7), -NH-alquilo (C_1 - C_7), -N(alquilo (C_1 - C_7))₂, oxo, halógeno, -NH₂, -OH o -SH;

20 R_3 es un fosfonato farmacéuticamente activo, bifosfonato o un derivado de fosfonato de un compuesto farmacológicamente activo, enlazado a un grupo funcional en un enlazador opcional L o a un átomo de oxígeno disponible en C^α ;

X, cuando está presente, es:



25

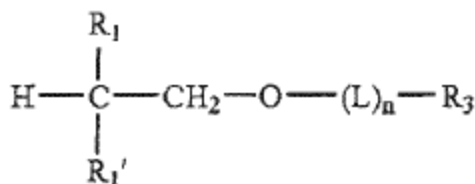
L es un enlace de valencia o una molécula de enlace bifuncional de fórmula -J(CR₂)_t-G-, en la que t es un número entero de 1 a 24, J y G son independientemente -O-, -S-, -C(O)O- o -NH-, y R es -H, alquilo sustituido o no sustituido, o alqueno;

30 M es un número entero de 0 a 6; y

n es 0 o 1.

Óptimamente, m = 0, 1 o 2, R_2 y R_2' son preferentemente H, siendo entonces los profármacos derivados de etanodiol, de propanodiol o de butanodiol de un fosfonato terapéutico. Una especie de fosfonato de etanodiol preferida tiene la estructura:

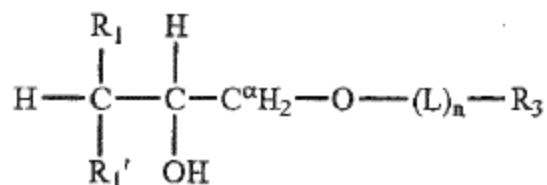
35



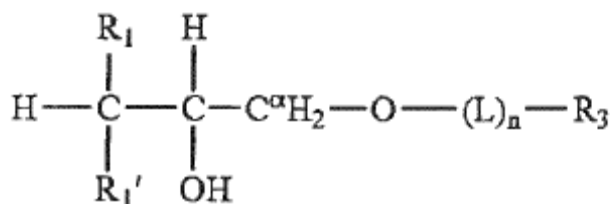
en la que R_1 , R_1' , R_3 , L y n son como se han definido anteriormente.

40

Una especie de propanodiol tiene la estructura:



- 5 en la que $m = 1$, y R_1 , R_1' , R_3 , L y n son como se han definido anteriormente en la fórmula general. Una especie de glicerol tiene la estructura:



- 10 en la que $m = 1$, $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_2' = \text{OH}$, y R_2 y R_2' de C^α son ambos $-\text{H}$. El glicerol es una molécula ópticamente activa. Usando la convención de numeración estereoespecífica para el glicerol, la posición sn-3 es la posición que es fosforilada por la glicerol quinasa. En los compuestos que tienen un resto de glicerol, la fracción $-(\text{L})_{n-3}$ se puede unir bien en la posición sn-3 o sn-1 del glicerol.

- 15 En todas las especies de agentes farmacológicamente activos, R_1 es preferentemente un grupo alcoxi que tiene la fórmula $-\text{O}-(\text{CH}_2)_t-\text{CH}_3$, en la que t es 0-24. Más preferentemente, es de 11 a 19. Lo más preferentemente es 15 o 17.

- 20 Algunos ejemplos de fosfonatos antivirales derivados por la sustitución de $-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$ por el 5'-hidroxilo son: fosfonato de AZT, fosfonato de d4T, fosfonato de ddC, Adefovir, fosfonato de ganciclovir, fosfonato de aciclovir, fosfonato cíclico de ganciclovir y ácido 3'-tia-2',3'-didesoxicitidin-5'-fosfónico.

- 25 Otros ejemplos de fosfonatos nucleotídicos antivirales derivan de manera similar de nucleósidos antivirales que incluyen ddA, ddi, ddG, L-FMAU, DXG, DAPD, L-dA, L-di, L-(d)T, L-dC, L-dG, FTC, penciclovir y similares.

- Además, se pueden usar fosfonatos antivirales tales como cidofovir, cidofovir cíclico, adefovir, tenofovir, y similares, como grupo R_3 .

- 30 Ciertos compuestos poseen uno o más centros quirales, por ejemplo, en las fracciones de azúcar, y por lo tanto, pueden existir en formas ópticamente activas. Asimismo, cuando los compuestos contienen un grupo alqueno, o una fracción alquilo o acilo insaturada, existe la posibilidad de formas isoméricas *cis* y *trans* de los compuestos. Puede haber átomos de carbono asimétricos adicionales en un grupo sustituyente tal como un grupo alquilo. Se desvelan los isómeros *R* y *S*, y las mezclas de los mismos, incluyendo las mezclas racémicas, así como mezclas de isómeros *cis* y *trans*.

- 35 Si se desea un determinado estereoisómero, se puede preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica usando reacciones estereoespecíficas con materiales de partida que contienen los centros asimétricos y que ya están resueltos o, de forma alternativa, mediante métodos que conducen a mezclas de los estereoisómeros y a la resolución mediante métodos conocidos.

- 40 Los nucleósidos útiles para el tratamiento de infecciones virales también se pueden convertir en sus correspondientes 5'-fosfonatos para su uso como un grupo R_3 . Dichos análogos de fosfonato normalmente contienen bien un fosfonato ($-\text{PO}_3\text{H}_2$) o un grupo fosfonato de metileno ($-\text{CH}_2-\text{PO}_3\text{H}_2$) sustituido para el 5'-hidroxilo de un nucleósido antiviral. Algunos ejemplos de fosfonatos antivirales derivados substituyendo $-\text{PO}_3\text{H}_2$ para el 5'-hidroxilo son:

- 45 existen muchos compuestos de fosfonato que se pueden derivatizar para mejorar su actividad farmacológica o para aumentar su absorción oral, tales como, por ejemplo, los compuestos desvelados en las siguientes patentes:

50

patente de EE.UU. n.º 5.043.437 (Fosfonatos de azidodidesoxinucleósidos), patente de EE.UU. n.º 5.047.533 (Análogos de nucleótidos de fosfonato de purina acíclicos), patente de EE.UU. n.º 5.142.051 (Derivados de *N*-fosfonilmetoxialquilo de bases de pirimidina y purina), patente de EE.UU. n.º 5.247.085 (Compuestos antivirales de purina), patente de EE.UU. n.º 5.395.826 (Derivados de ácido guanidin-alquil-1-1,1-bisfosfónico), patente de EE.UU. n.º 5.656.745 (Análogos de nucleótidos), patente de EE.UU. n.º 5.672.697 (Fosfonatos de nucleósido-5'-metileno), patente de EE.UU. n.º 5.717.095 (Análogos de nucleótidos), patente de EE.UU. n.º 5.760.013 (Análogos de timidilato), patente de EE.UU. n.º 5.798.340 (Análogos de nucleótidos), patente de EE.UU. n.º 5.840.716 (Compuestos de nucleótidos de fosfonato), patente de EE.UU. n.º 5.856.314 (Compuestos de fosfonato heterocíclicos, que contienen nitrógeno, sustituidos con tio), patente de EE.UU. n.º 5.885.973 (olpadronato), patente de EE.UU. n.º 5.886.179 (Análogos de nucleótidos), patente de EE.UU. n.º 5.877.166 (análogos de nucleótidos de 2-aminopurina-fosfonato enantioméricamente puros), patente de EE.UU. n.º 5.922.695 (Análogos de nucleótidos de fosfonometoxi antivirales), patente de EE.UU. n.º 5.922.696 (Derivados de fosfonato etilénicos y alénicos de purinas), patente de EE.UU. n.º 5.977.089 (Análogos de nucleótidos de fosfonometoxi antivirales), patente de EE.UU. n.º 6.043.230 (análogos de nucleótidos de fosfonometoxi antivirales), patente de EE.UU. n.º 6.069.249 (análogos de nucleótidos de fosfonometoxi antivirales); patente de Bélgica n.º 672205 (Clodronato); patente europea n.º 753523 (Ácido bisfosfónico sustituido con amino), solicitud de patente europea 186405 (difosfonatos geminales) y similares.

Los análogos de fosfonato que comprenden fosfonatos terapéuticamente eficaces (o derivados de fosfonato de compuestos terapéuticamente eficaces) unidos covalentemente por un grupo hidroxilo a un 1-O-alkilglicerol, 3-O-alkilglicerol, 1-S-alkilglicerol o alcoxi-alcohol, se pueden absorber más eficazmente en el tracto gastrointestinal que los compuestos precursores. Una dosis administrada por vía oral del análogo se absorbe intacta en el tracto gastrointestinal de un mamífero, y el fármaco activo se libera *in vivo* por la acción de enzimas endógenas. Los análogos de fosfonato también pueden tener un grado de bioactividad superior al de los compuestos derivatizados correspondientes.

Los compuestos de la presente invención son una mejora frente a los profármacos de alquilglicerol-fosfato descritos en la técnica anterior, debido a que la fracción que contiene fosfonato está enlazada directamente a la fracción de alquil-glicerol o de alcoxi-alcohol, y porque la presencia del enlace de fosfonato impide la conversión enzimática del fármaco libre. Puede haber otros enlazadores entre estos grupos en los análogos mejorados. Por ejemplo, enlazadores bifuncionales que tienen la fórmula $-O-(CH_2)_n-C(O)O-$, en la que *n* es de 1 a 24, pueden conectar el fosfonato al grupo hidroxilo de la fracción de alcoxi-alcohol o alquilglicerol.

Lo anteriormente expuesto permite que el fosfonato de la invención alcance un mayor grado de absorción oral. Además, las enzimas celulares, pero no las enzimas del plasma ni del tracto digestivo, convertirán el conjugado en un fosfonato libre. Una ventaja adicional de los alcoxi-alcohol-fosfonatos es que la tendencia de administrarlos junto con alimentos para reducir o suprimir la absorción del fosfonato se reduce en gran medida o se elimina, dando lugar a niveles en plasma superiores y a un mejor cumplimiento por parte de los pacientes.

Los compuestos (o "profármacos") se pueden preparar de una variedad de maneras, como se representan, en general, en los **Esquemas I-VI** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825. Los métodos de esterificación de fosfonato generales descritos a continuación solo se proporcionan a efectos ilustrativos. De hecho, se han desarrollado varios métodos para la condensación directa de los ácidos fosfónicos con alcoholes (véase, por ejemplo, R. C. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", VCH, Nueva York, 1989, pág. 966 y las referencias citadas en el mismo). El aislamiento y la purificación de los compuestos y de los productos intermedios descritos en los ejemplos se pueden efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna ultrarrápida, cromatografía de capa fina, destilación o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados figuran en los ejemplos que se presentan a continuación. Como es evidente, también se pueden usar otros procedimientos de separación y aislamiento equivalentes.

El **Esquema I** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825 describe una síntesis de los profármacos de bisfosfonato que contienen un grupo amino primario, tales como pamidronato o alendronato. El Ejemplo 1 del mismo proporciona las condiciones de una síntesis de 1-O-hexadeciloxipropil-alendronato (HDP-alendronato) o 1-O-hexadeciloxipropil-pamidronato (HDP-pamidronato). En este proceso, se trata una mezcla de dimetil-4-ftalimidobutanoil-fosfonato (1b, preparado como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.039.819)) y fosfito de hexadeciloxipropil-metilo (2) en solución de piridina con trietilamina, produciendo tetraéster de bisfosfonato 3b, que se purifica por cromatografía de gel de sílice. El producto intermedio 2 se obtiene mediante la transesterificación de difenil-fosfito como se describe en Kers, A., Kers, I., Stawinski, J., Sobkowski, M., Kraszewski, A. *Synthesis*, 15 de abril de 1995, 427 430. Por lo tanto, primero se trata el difenil-fosfito en solución de piridina con hexadeciloxipropan-1-ol, y luego con metanol, proporcionando el compuesto 2.

Un aspecto importante del proceso es que se pueden usar otros alcoholes de cadena larga en lugar de hexadeciloxipropan-1-ol para generar los diversos compuestos. El tratamiento del producto intermedio 3b con bromotrimetilsilano en acetonitrilo escinde los ésteres metílicos de forma selectiva, produciendo el monoéster 4b. El

tratamiento de 4b con hidrazina en un sistema disolvente mixto (metanol al 20 %/1,4-dioxano al 80 %) que resulta de la eliminación del grupo protector ftalimido como se muestra. Se recogió el profármaco alendronato deseado por filtración y se convirtió en la sal de triamonio mediante el tratamiento con amoniaco metanólico.

5 El **Esquema II** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825 ilustra una síntesis de análogos de bifosfonatos que carecen de un grupo amino primario. En este caso, las etapas del proceso son similares a las del Esquema 1, excepto que la protección con un grupo ftalimido y la posterior desprotección mediante hidrazinolisis son innecesarias.

10 Los bifosfonatos que tienen grupos 1-amino, tales como amino-olpadronato, se pueden convertir en análogos usando un proceso ligeramente modificado mostrado en el **Esquema III** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825. El tratamiento de una mezcla del compuesto 2 y 3-(dimetilamino)propionitrilo con HCl seco, seguido de la adición de dimetilfosfito proporciona el tetraéster 3 que, tras la desmetilación con bromotrimetilsilano, proporciona hexadeciloxipropil-amino-olpadronato.

15 El **Esquema IV** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825 ilustra la síntesis de un análogo de bisfosfonato, en el que el grupo lípido está unido a un grupo amino primario del compuesto precursor en lugar de en forma de un éster de fosfonato.

20 El **Esquema V** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825 ilustra una síntesis general de análogos de alquilglicerol o alquilpropanodiol de cidofovir, cidofovir cíclico y otros fosfonatos. El tratamiento del 2,3-isopropiliden-glicerol, 1, con NaH en dimetilformamida, seguido de la reacción con un metanosulfonato de alquilo produce el éter alquílico, 2. La eliminación del grupo isopropilideno mediante el tratamiento con ácido acético, seguido de la reacción con cloruro de tritilo en piridina produce el producto intermedio 3. La alquilación del producto intermedio 3 con un haluro de alquilo da como resultado el compuesto 4. La eliminación del grupo tritilo con ácido acético acuoso al 80 % proporciona el O,O-dialquil-glicerol, 5. La bromación del compuesto 5, seguida de la reacción con la sal de sodio de cidofovir cíclico u otro nucleótido que contiene fosfonato produce el aducto de fosfonato deseado, 7. La apertura de anillo del aducto cíclico se realiza mediante la reacción con hidróxido de sodio acuoso. Las especies preferidas de propanodiol se pueden sintetizar mediante la sustitución de 1-O-alquilpropano-3-ol por el compuesto 5 en el Esquema V. Los análogos de tenofovir y adefovir se pueden sintetizar mediante la sustitución de estos fosfonatos de nucleótidos por cCDV en la reacción (f) del Esquema V.

35 El **Esquema VI** de la patente de EE.UU. n.º 6.716.825 ilustra un método general de síntesis de fosfonatos de nucleótidos usando 1-O-hexadeciloxipropil-adefovir como ejemplo. Se suspende el fosfonato de nucleótido (5 mmol) en piridina seca, y se añaden un derivado de alcoxialcanol o alquilglicerol (6 mmol) y 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC, 10 mmol). Se calienta la mezcla a reflujo y se agita vigorosamente hasta que se completa la reacción de condensación controlada por cromatografía en capa fina. Se enfría la mezcla y luego se filtra. Se concentra el filtrado a presión reducida, y se adsorben los residuos sobre gel de sílice y se purifican por cromatografía en columna ultrarrápida (elución con diclorometano/metanol a aprox. 9:1), produciendo el correspondiente monoéster de fosfonato.

40 **C. Composiciones**

45 Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral en forma de comprimidos, cápsulas, soluciones, emulsiones o suspensiones, partículas sólidas o líquidas inhaladas, partículas microencapsuladas, como un aerosol, a través de la piel mediante un aparato tal como un parche transdérmico, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. Los derivados de profármacos lipófilos de los compuestos son particularmente idóneos para los sistemas de suministro y administración de absorción transdérmica, y también se pueden usar en la pasta de dientes. La administración también puede tener lugar por vía parenteral en forma de soluciones inyectables.

50 Las composiciones se pueden preparar en formas convencionales, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, aerosoles, soluciones, suspensiones o junto con vehículos para aplicaciones tópicas. Las formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante técnicas convencionales, por ejemplo, como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 1985.

55 El vehículo o diluyente farmacéutico empleado puede ser un vehículo sólido o líquido convencional. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico o éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno o agua. El vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocida en la técnica, tal como monoestearato o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera.

60 Si se usa un vehículo sólido para la administración oral, la preparación puede ser en comprimidos o colocarse en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de microgránulos. La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente, pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g. Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, una emulsión, una cápsula de gelatina blanda o un líquido inyectable estéril tal como una suspensión o solución líquida acuosa o no acuosa.

Los comprimidos se preparan mezclando el principio activo (es decir, uno o más compuestos de la invención), con vehículos, diluyentes y/o excipientes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Los ejemplos de dichos excipientes que se pueden usar para los comprimidos son lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sales de los mismos. Los ejemplos de excipientes adecuados para cápsulas de gelatina son aceites vegetales, ceras, grasas, y polioles semisólidos y líquidos. También se pueden preparar profármacos de bisfosfonato en forma microencapsulada.

Para la administración nasal, la preparación puede contener un compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular, un vehículo acuoso, para la aplicación de aerosol. El vehículo puede contener agentes solubilizantes tales como propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de la absorción, tales como lecitina o ciclodextrina, o conservantes.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención para inyección parenteral comprenden líquidos, dispersiones, suspensiones o emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles farmacéuticamente aceptables, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso.

Los excipientes adecuados para la preparación de soluciones y jarabes son agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y similares. Los excipientes adecuados para la preparación de soluciones inyectables son agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales y similares.

Los productos farmacéuticos pueden contener además cualquiera de una variedad de componentes añadidos tales como, por ejemplo, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, aromatizantes, tampones, agentes de recubrimiento, antioxidantes, diluyentes y similares.

Opcionalmente, las composiciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto de la invención en combinación con uno o más compuestos que presentan una actividad diferente, por ejemplo, un antibiótico u otro material farmacológicamente activo.

D. Sujetos y métodos

Hay una serie de enfermedades raras que cuentan con una mayor susceptibilidad a las infecciones de la infancia en adelante. Muchos de estos trastornos son hereditarios y son autosómicos recesivos o están ligados al cromosoma X. Hay más de 80 síndromes de inmunodeficiencia primaria reconocidos; por lo general, se agrupan por la parte del sistema inmune que está funcionando mal, tales como linfocitos o granulocitos. El tratamiento de las inmunodeficiencias primarias depende de la naturaleza del defecto, y puede implicar infusiones de anticuerpos, antibióticos a largo plazo y (en algunos casos) trasplante de células madre.

La inmunodeficiencia también puede deberse a determinados procesos o enfermedades externos; denominándose el estado resultante inmunodeficiencia "secundaria" o "adquirida". Las causas más comunes de inmunodeficiencia secundaria son la malnutrición, el envejecimiento y ciertos medicamentos (por ejemplo, quimioterapia, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, fármacos inmunosupresores después de trasplante de órganos, glucocorticoides).

Muchas enfermedades específicas perjudican directa o indirectamente al sistema inmune. Estas incluyen muchos tipos de cáncer, en particular, los de la médula ósea y las células de la sangre (leucemia, linfoma, mieloma múltiple), y ciertas infecciones crónicas. La inmunodeficiencia también es el distintivo del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El VIH ataca directamente al sistema inmune.

El citomegalovirus humano (HCMV) es un miembro de la familia de los virus del herpes. Estos virus de ADNbc suelen causar enfermedades leves o subclínicas, pero pueden causar enfermedad sistémica o localizada grave en personas inmunocomprometidas. Todos los virus del herpes comparten una capacidad característica para permanecer latente en el organismo durante largos períodos de tiempo. Aunque la infección primaria por CMV en un paciente inmunocomprometido puede causar una enfermedad grave, el problema más común es la reactivación del virus latente.

Los pacientes inmunocomprometidos incluyen los receptores de trasplante de órganos, pacientes sometidos a hemodiálisis, pacientes con cáncer, pacientes que reciben fármacos inmunosupresores y pacientes infectados por el VIH. Se ha de reducir al mínimo la exposición de los pacientes inmunodeprimidos a fuentes externas del CMV. Siempre que sea posible, los pacientes sin infección por CMV deben recibir órganos y/o productos sanguíneos que están exentos de virus.

Los pacientes sin infección por CMV que reciben trasplantes de órganos procedentes de donantes infectados con CMV deben recibir un tratamiento profiláctico con valganciclovir (idealmente) o ganciclovir, y requieren un control serológico periódico para detectar un título de CMV en aumento, que se debería tratar a tiempo para evitar el establecimiento de una infección potencialmente mortal.

Sin embargo, a pesar de la profilaxis, a menudo seguida durante 100 días, se estima que la frecuencia de la enfermedad a los seis meses es del 12 al 22 por ciento. La profilaxis segura y eficaz de la infección por CMV en pacientes con trasplante no es posible con los tratamientos actuales.

5 CMX001 tiene una clara ventaja sobre los tratamientos actuales para la profilaxis de la infección por CMV en receptores de trasplantes y pacientes con cáncer que reciben quimioterapia o radioterapia mielosupresora, basada en la falta demostrada de nefrotoxicidad a concentraciones potencialmente eficaces. Las grandes poblaciones de
10 invención significan que ahora es posible la aplicación de estos compuestos en el tratamiento de individuos inmunocomprometidos.

15 Por otra parte, a pesar de que las terapias antivirales han avanzado considerablemente en los últimos años, la resistencia a los agentes actuales y los importantes efectos secundarios de los fármacos siguen siendo un problema para muchos pacientes. Los compuestos conjugados de la presente invención demuestran una alta biodisponibilidad oral a dosis inferiores a las de los fármacos convencionales, y esto tiene implicaciones importantes para la resistencia a las enfermedades.

20 Los profármacos se pueden administrar por vía oral, parenteral, tópica, rectal y a través de otras vías, con las unidades de dosificación apropiadas, según se desee.

25 Con respecto a los trastornos asociados con las infecciones virales, la "cantidad eficaz" se determina con referencia a las dosis recomendadas del compuesto antiviral. La dosis seleccionada variará dependiendo de la actividad del compuesto seleccionado, la vía de administración, la gravedad de la afección que se esté tratando, y el estado y la historia médica previa del paciente que se está tratando. Sin embargo, es competencia de la técnica comenzar con
30 dosis del/de los compuesto/s a niveles inferiores a los requeridos para lograr el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosis hasta que se consiga el efecto deseado. Si se desea, se puede dividir la dosis diaria eficaz en múltiples dosis con el fin de la administración, por ejemplo, de dos a cuatro dosis al día. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo el peso corporal, el estado de salud general, la dieta, el momento, y la vía de administración y la combinación con otros fármacos, así como la gravedad de la enfermedad que se vaya a tratar.

35 En general, los compuestos de la presente invención se dispensan en forma farmacéutica unitaria que comprende del 1 % al 100 % de principio activo. El intervalo de dosis terapéuticas es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, prefiriéndose de aproximadamente 0,10 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, cuando se administra a pacientes, por ejemplo, seres humanos, como un fármaco. Los niveles de dosificación reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse a fin de administrar una cantidad del/de los compuesto/s activo/s que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente en particular.

40 La presente invención se explica con mayor detalle en los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

45 **Estudios preclínicos de CMX001**

50 Como se resume en las **Tablas 1-2** que figuran a continuación, los estudios preclínicos de CMX001 indican que proporciona una protección esencialmente completa contra las infecciones por ortopoxivirus letales en ratones y conejos. La dosis eficaz en estos modelos animales varía de 1-2 mg/kg al día durante 5 días en inóculos de título bajo, mientras que la etapa tardía requiere de 20 a 30 mg/kg en una sola dosis.

Tabla 1: CMX001 tiene una mayor potencia <i>in vitro</i> contra los virus de ADNbc				
Virus	Línea celular	CE₅₀ de Cidofovir (µM)	CE₅₀ de CMX001 (µM)	Actividad potenciada
Viruela mayor	Vero 76	27,3	0,1	271
Virus vacuna	HFF	46	0,8	57
HCMV(AD169)	MRC-5	0,38	0,0009	422
Virus BK	WI-38	115,1	0,13	885
HSV-1	MRC-5	15	0,06	250

Tabla 1: CMX001 tiene una mayor potencia <i>in vitro</i> contra los virus de ADNbc				
Virus	Línea celular	CE₅₀ de Cidofovir (µM)	CE₅₀ de CMX001 (µM)	Actividad potenciada
HHV-6	HSB-2	0,2	0,004	50
Adenovirus	HFF	1,3	0,02	65
HPV 18	HeLa	516	0,42	1229
HPV 11	A431	716	17	42
EBV	Dardi	>170	0,04	>4250

Tabla 2: CMX001 es protector contra las infecciones por ortopoxivirus letales en ratones y conejos		
	Inóculo viral (UFP)	Dosis de protección del 100 % de CMX001*
Ratones infectados con ectromelia	1,2	1 mg/kg/día
	27	4 mg/kg/día
	270	4 mg/kg/día
	9200	8 mg/kg/día
Conejos infectados con la viruela del conejo	100	2 mg/kg/día
	500	10 mg/kg/día
	1000	20 mg/kg/día

*La dosis se administró por vía oral durante cinco días consecutivos

Además, se han realizado más de veintinueve estudios de toxicología en ratones, ratas, conejos y monos, administrándose CMX001 por la vía oral. En ninguno de dichos estudios (en contraste con la administración de dosis eficaces de cidofovir i.v.), ha habido ninguna indicación de nefrotoxicidad (véase, por ejemplo, el siguiente ejemplo 2).

Ejemplo 2

Estudios clínicos

Se realizó un primer estudio para evaluar la seguridad y la farmacocinética de CMX001 en voluntarios sanos. El estudio consistió en un grupo de una sola dosis (SD) y un grupo de múltiples dosis (MD). En el grupo de una sola dosis, se trataron 7 cohortes de 6 sujetos (4 sujetos recibieron el fármaco activo y 2 recibieron placebo). La inscripción fue escalonada como 2 sujetos (uno activo, un placebo) seguidos de 4 sujetos (Grupos A y B). Las dosis únicas estimadas para las dos dosis más altas tratadas para un sujeto de 75 kg fueron 40 mg (0,6 mg/kg, cohorte 6) y 70 mg (1 mg/kg, cohorte 7). En el grupo de múltiples dosis, la cohorte 6MD recibió 0,1 mg/kg el Día 0, 6 y 12; la cohorte 7MD recibió 0,2 mg/kg el Día 0, 6 y 12. Se midieron los niveles de cidofovir, CMX001 y CMX064 (metabolito principal) en sangre y en orina de los sujetos en el transcurso del estudio. El seguimiento gastrointestinal (GI) de los sujetos incluyó (a) controlar los signos clínicos de acontecimientos gastrointestinales adversos; (b) controlar los síntomas clínicos usando una escala analógica visual; (c) controlar la pérdida de apetito/anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento y gases/distensión intestinales; (d) análisis de laboratorio para detectar la sangre oculta en las heces; electrolitos séricos, densidad relativa de la orina, proporción de BUN/creatinina; albúmina y lípidos en suero; y (e) estudios de diagnóstico (endoscopia con cápsula inalámbrica (PillCam®, Given Imaging)).

Una vez finalizado el estudio de la cohorte 6 (600 µg/kg) (todavía con ocultación) se observó lo siguiente:

No se encontraron hallazgos clínicamente significativos con la endoscopia de cápsula gastrointestinal tras la dosis atribuible al fármaco.

Ningún cambio clínicamente significativo asociado al fármaco en los valores de laboratorio clínico, incluyendo los indicadores de disfunción renal.

No hay acontecimientos adversos graves (AAG), ni efectos adversos (AA) significativos (es decir, ≥ Grado 2), ni AA directamente atribuibles al fármaco.

En la **Figura 1**, se muestran las curvas de concentración en plasma de CMX001 tras la administración de una sola dosis, y en la **Figura 2**, se muestran las curvas de concentración en plasma de cidofovir tras una sola dosis de CMX001.

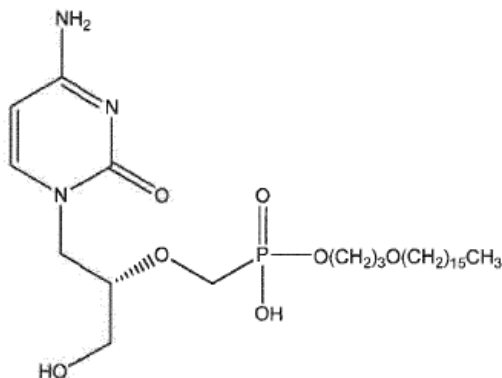
- 5 La **Tabla 3** ilustra la comparación farmacocinética de CMX 001 con CMX 021 y CMX 064 para el ratón, conejo y ser humano.

TABLA 3

Especie	Dosis (mg/kg)	CMX001		CMX021		CMX064	
		C _{máx} (ng/ml)	AUCO→ (ng*h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	AUCO→ (ng*h/ml)	C _{máx} (ng/ml)	AUCO→ (ng*h/ml)
Ratón-Conejo	2	7,9-18,0	83,14-102,4	BQL-5,44	ND-50,1	-	-
Ser humano	0,025	2,36	18,51	BQL	ND	1,69	11,83
	0,050	5,63	36,32	1,51	33,28	4,63	38,95
	0,100	10,62	133,47	3,44	125,14	2,85	34,02
	0,200	24,48	225,49	5,41	189,92	4,55	39,73
	0,400	68,13	526,37	10,44	444,76	23,03	202,99
	0,600	114,73	728,8	12,19	519,0	24,86	187,0
Calculado basándose en las dosis para ratón de 2 y 10 mg/kg, dosis para conejo de 5 y 10 mg/kg; ND: No Determinado, BQL: Por debajo del límite de cuantificación							

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de adenovirus en un sujeto inmunodeficiente, siendo dicho sujeto inmunodeficiente un ser humano.

10 2. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sujeto inmunodeficiente ha experimentado efectos secundarios tóxicos o nefrotoxicidad por el tratamiento con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cidofovir, cidofovir cíclico, tenofovir y adefovir.

15 3. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que dicho sujeto inmunodeficiente tiene inmunodeficiencia primaria o adquirida.

4. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente tiene inmunodeficiencia adquirida como consecuencia de una terapia inmunosupresora.

20 5. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente tiene inmunodeficiencia adquirida como consecuencia del tratamiento con ciclosporina.

25 6. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente es un paciente que ha recibido un trasplante.

7. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente es un paciente con trasplante renal, un paciente con trasplante hepático o un paciente con trasplante de médula ósea.

30 8. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente padece síndrome de fatiga crónico y/o en el que la infección viral es resistente al tratamiento con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en cidofovir, cidofovir cíclico, tenofovir y adefovir.

35 9. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho sujeto inmunodeficiente está infectado con dos o más virus, y dichos dos o más virus presentan acción sinérgica.

40 11. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho sujeto inmunodeficiente es resistente al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir), o en el que dicho sujeto inmunodeficiente presenta efectos secundarios hacia el clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir).

12. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto se administra a dicho sujeto inmunodeficiente a una dosis de 20 hasta 5.000 µg/kg.

45 13. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se administra diariamente, cada dos días, una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

14. Un compuesto para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho compuesto se administra a dicho sujeto inmunodeficiente a una dosis inferior a 5 mg/kg.

Cohortes 1, 2, 3, 4, 5, 6 de CMX001-102
CMX001 Media \pm DT

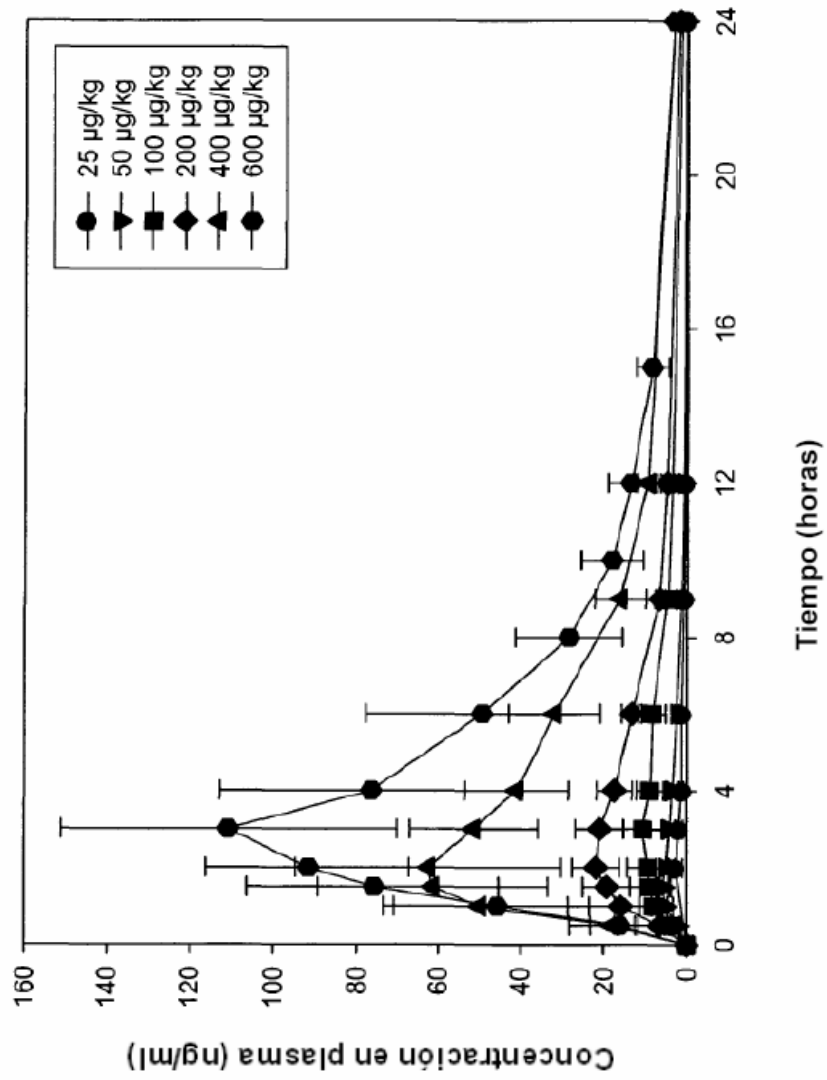


Figura 1. Curvas de concentración en plasma de CMX001 tras la administración de una sola dosis de CMX001.

Cohortes 1, 2, 3, 4, 5, 6 de CMX001-102
 CMX021 (Cidofovir) Media \pm DT

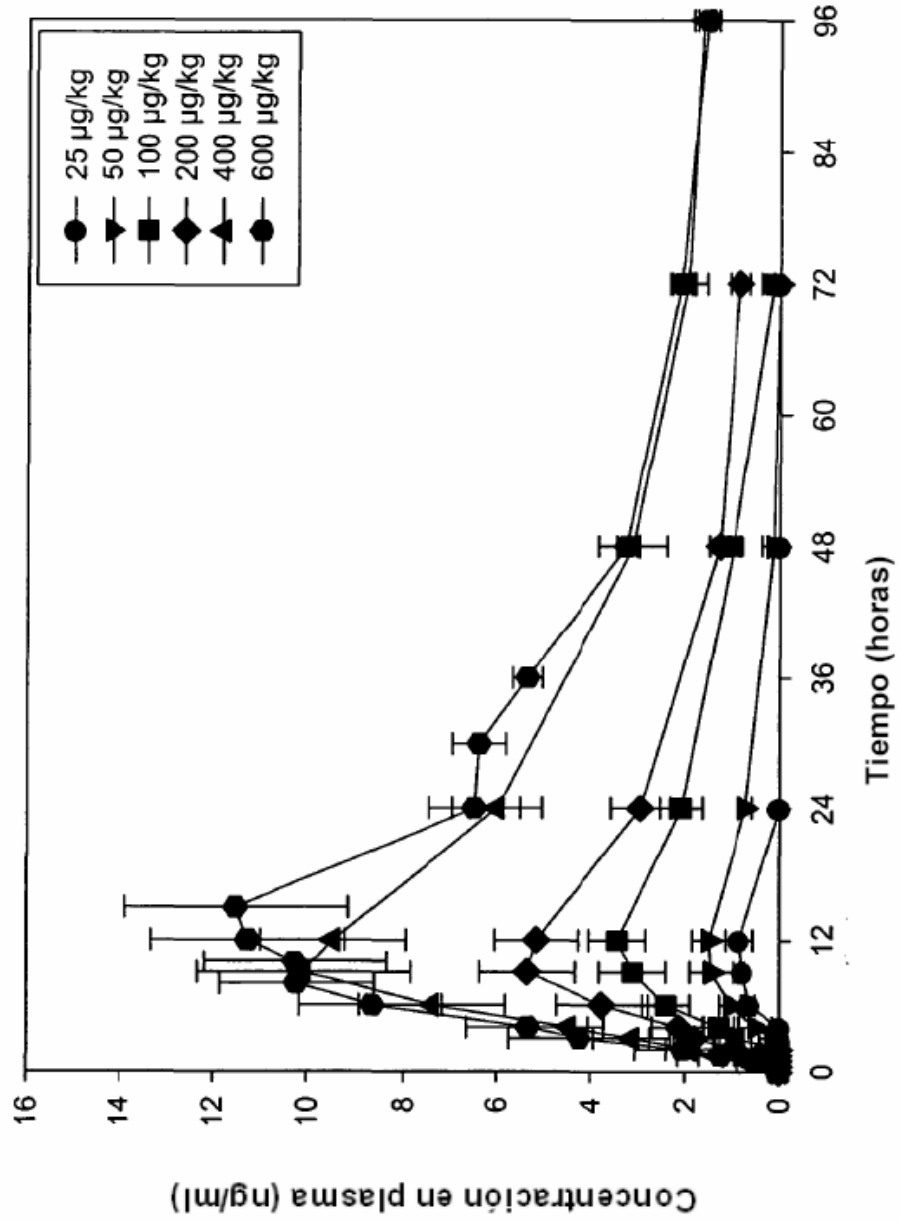


Figura 2. Curvas de concentración en plasma de Cidofovir tras la administración de una sola dosis de CMX001.