

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 689**

51 Int. Cl.:

A61K 31/66 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61K 31/662 (2006.01)

A61K 31/675 (2006.01)

A61P 3/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.01.2010 PCT/CA2010/000111**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.07.2010 WO10083613**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.01.2010 E 10733188 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.05.2017 EP 2389183**

54 Título: **Regulación de fosfato con moléculas pequeñas**

30 Prioridad:

26.01.2009 US 147348 P

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

22.09.2017

73 Titular/es:

**OPKO IRELAND GLOBAL HOLDINGS, LIMITED
(100.0%)
Citywest Business Campus, 3013 Lake Drive
Dublin 24, IE**

72 Inventor/es:

**SAHA, UTTAM;
HELVIG, CHRISTIAN F. y
PETKOVICH, P. MARTIN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 633 689 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

Regulación de fosfato con moléculas pequeñas

5 **Antecedentes****Campo de la divulgación**

10 La divulgación se refiere en general a moléculas pequeñas que se pueden usar para inhibir el transporte de fosfato. Particularmente, la divulgación se dirige a moléculas pequeñas que se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades que están relacionadas con trastornos en el mantenimiento de niveles normales de fosfato en suero. Más particularmente, esta divulgación se dirige a moléculas pequeñas que se pueden usar para tratar o prevenir hiperfosfatemia.

15 **Breve descripción de tecnología relacionada**

20 El fósforo y el fosfato inorgánico (Pi) participan en numerosos procesos biológicos críticos incluyendo señalización celular, síntesis de ácidos nucleicos, metabolismo de energía, función de la membrana, y mineralización del hueso. Por tanto, cambios significativos en los niveles en suero de Pi o un equilibrio de Pi descentrado pueden tener consecuencias fisiológicas significativas. Los descensos rápidos en las concentraciones de Pi en suero se pueden manifestar en un número de patologías incluyendo miopatía, disfunción cardíaca, función anormal de neutrófilos, disfunción de plaquetas, y fragilidad de la membrana de glóbulos rojos. La deficiencia crónica en Pi en suero puede causar alteración en la mineralización de huesos, que puede producir osteomalacia y raquitismo. En contraste, las concentraciones elevadas de Pi en suero contribuyen a la patogénesis de hiperparatiroidismo secundario en
25 pacientes con insuficiencia renal crónica. La hiperfosfatemia y el consecuente aumento en el producto calcio-fosfato (Ca x P) produce la calcificación de tejidos blandos y paredes de vasos sanguíneos, y se asocia con mayor riesgo de mortalidad.

30 El nivel en plasma de Pi se establece principalmente mediante: (1) el control de la absorción de Pi en el intestino delgado, que está directamente estimulado por vitamina D, (2) factores que controlan la velocidad de resorción del hueso, y (3) excreción de Pi en el riñón, que está bajo la influencia de la hormona paratiroidea (PTH) y factores fosfatúricos tales como el factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23). Las alteraciones de las rutas de señales que controlan la homeostasis de fosfato, tal como función renal inadecuada o hipoparatiroidismo, con frecuencia dan lugar a hiperfosfatemia. La hiperfosfatemia crónica puede producir anomalías graves en el metabolismo de calcio y fósforo, que con frecuencia se manifiesta por hiperparatiroidismo, enfermedad ósea y calcificación ectópica en articulaciones, pulmones, ojos y vasculatura. Para pacientes que muestran insuficiencia renal, un aumento del fósforo en suero dentro del intervalo normal se ha asociado con la evolución de la insuficiencia renal y un riesgo aumentado de episodios cardiovasculares. A la inversa, reducir la retención de fosfato puede ralentizar la evolución de la enfermedad renal. Por tanto, para pacientes con insuficiencia renal que son hiperfosfatémicos y para pacientes
40 con enfermedad renal crónica (ERC) cuyo fosfato en suero está dentro del intervalo normal o solo está ligeramente elevado, los enfoques terapéuticos para reducir la absorción y retención de fosfato son beneficiosos.

45 Según evoluciona la enfermedad renal crónica, los niveles de fosfato en suero se hacen más difíciles de controlar. Se describió que más del 60% de los pacientes en hemodiálisis tenían niveles de fosfato en suero que superaban 5,5 mg/dl. Una concentración de fósforo en suero fisiológica normal en general se considera que está entre aproximadamente 2,5 mg/dl hasta aproximadamente 4,5 mg/dl (Block G & Port F, Am. J. Kidney Dis. 2000, 35:1226-1237). Además, se describió que los pacientes de hemodiálisis con niveles de fósforo en suero mayores de 6,5 mg/dl tenían un riesgo de mortalidad el 27% mayor que pacientes con fósforo en suero entre 2,4 y 6,5 mg/dl. Basado en estos descubrimientos, la National Kidney Foundation - Kidney Disease Outcome Quality Initiative (K/DOQI) Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease han recomendado recientemente acciones más rigurosas para controlar el fósforo en suero y el producto Ca x P para mejorar la calidad de vida y longevidad de los pacientes.

55 Los enfoques terapéuticos actuales para tratar la hiperfosfatemia incluyen limitar la ingesta de fósforo alimentario y emplear matrices que unen fosfato, ambos de los cuales son en gran medida inadecuados y con frecuencia mal tolerados. El énfasis clínico temprano se dirigía hacia limitar la ingesta de fósforo alimentario. El fósforo alimentario viene de tres fuentes principales, el contenido en fósforo inherente en productos alimenticios, aditivos que contienen fosfato para conservación, y suplementos alimenticios que contienen fosfato. Puesto que el fósforo alimentario deriva principalmente de proteína, la restricción significativa de fósforo inevitablemente limita la ingesta de proteínas.
60 Como resultado, los pacientes de diálisis experimentan un riesgo aumentado de malnutrición y mortalidad.

65 Las matrices que unen fósforo inicialmente usadas eran compuestos de aluminio y calcio. Las sales de calcio que se han utilizado para la unión a fosfato incluyen carbonato, acetato (tal como PhosLo® comprimidos de acetato de calcio), citrato, alginato, y sales cetoácidas de calcio. Las ventajas de usar calcio como la sustancia principal que forma complejos con fósforo son los efectos inhibidores sobre la secreción de la hormona paratiroidea, bajo coste, y buena tolerabilidad. Sin embargo, esta clase de agentes terapéuticos generalmente producen hipercalcemia porque

tales unidores pueden subir el índice Ca x P, produciendo las manifestaciones de fósforo elevado. Las sales de aluminio y magnesio están disponibles como unidores de fosfato no basados en calcio, pero estos compuestos tienen un número de potenciales efectos secundarios graves. El uso prolongado de geles de aluminio produce acumulaciones de aluminio, y con frecuencia toxicidad de aluminio, acompañada por tales síntomas como encefalopatía, osteomalacia y miopatía.

Las resinas poliméricas, inicialmente desarrolladas como secuestrantes de ácidos biliares, también se están estudiando o usando clínicamente como unidores de Pi. Se demostró la evolución reducida o incluso la mejora de calcificaciones vasculares con el uso de estos unidores de fosfato basados en polímeros. Sin embargo, inherente en su capacidad de unir colesterol, estos unidores también forman complejos con y por tanto reducen la vitamina D, entre otras importantes vitaminas y nutrientes. El cloruro de lantano, un unidor de fosfato no basado en calcio también se ha investigado clínicamente. Los efectos sobre los niveles de fosfato parecen ser similares a los de unidores de fosfato basados en polímeros. El óxido de hierro, debido a su capacidad de formar complejos con fosfato también se está usando en clínica. Todas las terapias actuales se basan en formar complejos con fosfato alimentario para hacerlo inaccesible para el transporte transluminal en suero.

El documento EP1813620 describe una serie de derivados de ácido fosfónico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que se manifiesta que son agentes anti-hiperfosfatemia y se describe que tienen actividad que disminuye la concentración de fosfato en suero. Los derivados tienen la fórmula general (I) que comprende un anillo B unido a un anillo C a través de un enlazador D.

Por las razones anteriores, permanece una necesidad para nuevos métodos y composiciones farmacéuticas para reducir la absorción de fosfato en el aparato digestivo y para prevenir o atenuar la hiperfosfatemia.

Compendio

La invención reivindicada se define en la reivindicación 1 y la reivindicación 4.

Por tanto, la invención reivindicada proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar, retrasar, o prevenir hiperfosfatemia, en donde el compuesto se selecciona del grupo como se define en las reivindicaciones. La invención reivindicada también proporciona un compuesto para uso en un método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia, en donde el compuesto se selecciona del grupo como se define en las reivindicaciones.

En una forma de realización de la divulgación, dicho método es para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia que surge como resultado de intervención farmacéutica para el tratamiento de enfermedades en necesidad de tal terapia y es por administración de una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones o cualquier formulación que comprende una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones.

Estas moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones pueden inhibir el transporte de fosfato a través de la membrana de células epiteliales humanas, y por tanto pueden inhibir la absorción gastrointestinal de fosfato. Estos compuestos se pueden usar para tratar o prevenir enfermedades cuya causa o efecto raíz están relacionados con trastornos en el mantenimiento de niveles normales de fosfato en suero.

Estas moléculas pequeñas se pueden administrar solas o en combinación en una formulación farmacéuticamente aceptable, por vía oral o por inyección.

Las características preferidas, tal como componentes, intervalos composicionales de los mismos, sustituyentes, condiciones, y etapas, se pueden seleccionar de varios ejemplos proporcionados en el presente documento.

Los aspectos y ventajas adicionales serán aparentes para los expertos en la materia a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con las figuras. Mientras que la invención es susceptible de formas de realización en varias formas, la descripción posterior incluye formas de realización específicas con el entendimiento de que la divulgación es ilustrativa, y no se pretende que limite el ámbito de la invención a las formas de realización específicas descritas en el presente documento. El ámbito de la invención se define en las reivindicaciones.

Se debe entender que la fraseología y terminología usadas en el presente documento son para el fin de descripción y no se deben considerar como limitantes. El uso de los términos "incluir", "tener" y "comprender" y variaciones de los mismos en el presente documento se pretende que abarque los elementos enumerados después de ellos y equivalentes de los mismos, así como elementos adicionales opcionales y equivalentes de los mismos.

Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra los efectos de los compuestos 001-029 sobre la inhibición de la absorción de fosfato en células epiteliales intestinales humanas Caco-2.

La figura 2 muestra el efecto de la dosis de los compuestos 002, 004, 012 y 028 sobre la inhibición de la absorción de fosfato en células epiteliales intestinales humanas Caco-2.

5 La figura 3 muestra la viabilidad de células epiteliales intestinales humanas Caco-2 en presencia de los compuestos 002, 004, 012 y 028 usando reducción del colorante AZUL ALAMAR.

La figura 4 muestra la viabilidad de células epiteliales intestinales humanas Caco-2 en presencia de los compuestos 002, 004, 012 y 028 usando exclusión de azul de tripán.

10 La figura 5 muestra el efecto de la dosis de los compuestos 002, 004, 012, 021, 022, 023 y 028 en ratas Sprague Dawley machos.

Descripción detallada

15 Sin pretender estar asociado a ninguna teoría particular, un enfoque más eficaz a limitar la absorción de fosfato (en lugar de restringir la ingesta alimentaria de fosfato o usar matrices que unen fosfato) es bloquear directamente la actividad fosfatasa alcalina intestinal responsable de la producción de fosfato intestinal e inhibir el sistema de transporte transluminal (NaPi-2b) responsable de hacer llegar el fosfato al suero. La absorción de fosfato en el
 20 intestino delgado puede estar mediada por transportador, acoplando el transporte de fosfato al de sodio en un mecanismo dependiente de energía. Un ejemplo es el caso del cotransportador de Na/fosfato NaPi-2b. Sin embargo, otros mecanismos también pueden ser importantes para el transporte. La identificación de inhibidores de molécula pequeña del transporte de fosfato se puede usar terapéuticamente para limitar la absorción de fosfato intestinal de
 25 fuentes nutricionales. Este enfoque puede ser útil, por ejemplo, para el tratamiento o prevención de hiperfosfatemia en pacientes con enfermedad renal.

Al describir las formas de realización y reivindicar la invención, se usa la siguiente terminología según las definiciones explicadas a continuación, a menos que explícitamente se caractericen de otra manera.

30 Como se usa en el presente documento, el término "inhibir" significa reducir o prevenir, en todo o en parte.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" significa alcanzar un beneficio profiláctico. Por ejemplo, un compuesto de molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato se administra a un paciente en riesgo de desarrollar hiperfosfatemia o a un paciente que describe uno o más de los síntomas patofisiológicos de hiperfosfatemia incluso aunque puede que no se haya hecho un diagnóstico de hiperfosfatemia. Específicamente, un
 35 compuesto de molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato se puede administrar a un paciente con enfermedad renal crónica en donde no se ha diagnosticado hiperfosfatemia.

Como se usa en el presente documento, una "formulación farmacéuticamente aceptable" se refiere a una entidad o composición molecular que está aprobada o es aprobable por la Agencia de Alimentos y Fármacos de los EE UU o una agencia reguladora extranjera correspondiente para la administración a seres humanos.

Como se usa en el presente documento, una "cantidad eficaz" es una cantidad que produce un desenlace terapéutico beneficioso de la afección que se trata. Por ejemplo, una cantidad eficaz de una molécula pequeña que
 45 tiene un grupo fosfonato tendrá uno o más efectos tales como disminuir los niveles de fósforo en suero en un sujeto que tiene hiperfosfatemia, prevenir que los niveles de fósforo en suero suban en un sujeto que tiene o en riesgo de tener hiperfosfatemia, o reducir la absorción de fósforo de alimentos que se puede medir, por ejemplo, por fósforo fecal aumentado o por nivel de fósforo en suero disminuido o estabilizado.

Como se usa en el presente documento, "desenlace terapéutico beneficioso" incluye alivio o erradicación del trastorno subyacente que se trata, a pesar de que el sujeto pueda estar todavía afectado con el trastorno subyacente. En un sujeto que tiene hiperfosfatemia, un desenlace clínico beneficioso incluye el alivio o erradicación de la hiperfosfatemia subyacente. Por ejemplo, el sujeto que tiene hiperfosfatemia experimentaría una disminución en la gravedad de los síntomas, incluyendo niveles disminuidos de fosfato en suero, o un retraso en el inicio de los
 55 síntomas asociados con la causa o efecto de niveles de fosfato en suero elevados. Tales síntomas comprenden calcificación ectópica de tejido blando, calcificación cardiovascular, episodios cardiovasculares, deterioro renal, calcifilaxia, hiperparatiroidismo, enfermedad ósea urémica, enfermedad ósea renal, osteoporosis, e hiperfosfatemia.

Como se usa en el presente documento, "sujetos en necesidad de tratamiento" incluye sujetos que actualmente tienen o pueden desarrollar enfermedades y/o afecciones que se pueden tratar con inhibidores de transporte de fosfato para alcanzar un desenlace terapéutico beneficioso. Un subconjunto contemplado de tales sujetos son sujetos a los que se ha diagnosticado una enfermedad o afección que se puede tratar con inhibidores de transporte de fosfato para alcanzar un desenlace terapéutico beneficioso. Como se ha indicado anteriormente, la invención reivindicada se dirige a un compuesto para uso en un método para tratar, retrasar, o prevenir hiperfosfatemia, y el
 65 uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia.

Como se usa en el presente documento, un “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquier solvente, medio de dispersión, recubrimiento, agente antibacteriano y antifúngico, agente isotónico y retrasador de absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce bien en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con las composiciones terapéuticas, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

Como se usa en el presente documento, “excipiente” se refiere a portadores, solventes, estabilizadores, adyuvantes, diluyentes, etc., dependiendo de la forma particular de administración y forma farmacéutica, para la administración de un agente farmacéutico, tal como los compuestos descritos en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, “hiperfosfatemia” se usa en sentido amplio para describir un estado en un sujeto en donde el fósforo en suero está presente a una concentración por encima del intervalo normal médicamente aceptado.

Como se usa en el presente documento, el término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificados, cuyos ejemplos no limitantes incluyen metilo, etilo, y grupos propilo y butilo de cadena lineal y ramificados. Los grupos alquilo pueden tener, por ejemplo, de 1 a 20 átomos de carbono, de 1 a 10 átomos de carbono, y/o de 1 a 6 átomos de carbono.

Como se usa en el presente documento, el término “dialquilo” se refiere a grupos alquilo que están unidos al mismo átomo. Por ejemplo, N-dialquilo se refiere a dos grupos alquilo que están cada uno unido al mismo átomo de nitrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un grupo aromático monocíclico o policíclico, preferiblemente un grupo aromático monocíclico o bicíclico. A menos que se indique de otra manera, un grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos independientemente seleccionados de, por ejemplo, grupos halo, alquilo, alqueno, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alcoxi, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo, arilo y heteroarilo. Los grupos arilo ejemplares incluyen, pero no están limitados a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, clorofenilo, metilfenilo, metoxifenilo, trifluorometilfenilo, nitrofenilo, 2,4-metoxiclorofenilo, y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclico o bicíclico que contiene uno o dos anillos aromáticos y que contiene al menos un átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre en un anillo aromático. A menos que se indique de otra manera, un grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos independientemente seleccionados de, por ejemplo, halo, alquilo, alqueno, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alcoxi, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo, arilo y heteroarilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no están limitados a, tienilo, furilo, piridilo, oxazolilo, quinolilo, tiofenilo, isoquinolilo, indolilo, tricinilo, triazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, benzotiazolilo, piracinilo, pirimidinilo, tiazolilo, y tiadiazolilo.

Como se usa en el presente documento, el término “bencilo” se refiere a un grupo aromático unido a un metileno. A menos que se indique de otra manera, un grupo bencilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más, y en particular de uno a cuatro, grupos independientemente seleccionados de, por ejemplo, grupos halo, alquilo, alqueno, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NC}$, $-\text{OH}$, alcoxi, amino, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2$ -alquilo, arilo, aromático y heteroarilo. Un ejemplo de un grupo bencilo es $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$.

Como se usa en el presente documento, el término “metileno” se refiere a un carbono que está unido a dos átomos de hidrógeno.

Como se usa en el presente documento, el término “halógeno” se refiere a los halógenos del grupo VIIA de la tabla periódica, incluyendo F, Cl, Br y I.

Como se usa en el presente documento, las abreviaturas identificadas en la tabla 1 a continuación designan el nombre químico correspondiente identificado en la tabla 1, a menos que explícitamente se indique de otra manera en el contexto:

Tabla 1

Abreviatura	Nombre químico
AcOH	Ácido acético
nBuLi	n-butillitio
CaCl ₂	Cloruro de calcio
CCl ₄	Tetracloruro de carbono
DCM	Diclorometano
DIPA	Diisopropilamina
DIPEA	Diisopropiletilamina

DMEM	Medio de Eagle modificado por Dulbecco
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppb	1,4-bis-(difenilfosfino)butano
EDTA	Ácido etilendiaminatetraacético
Et ₂ O	Éter dietílico
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
KCl	Cloruro de potasio
MeOH	Metanol
MgSO ₄	Sulfato de magnesio
NaBH ₄	Borohidruro de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NH ₄ Cl	Cloruro de amonio
RMN	Resonancia magnética nuclear
PBS	Solución salina tamponada con fosfato
PhMgBr	Bromuro de fenilmagnesio
PMA	Ácido fosfomolibdico
rt	Temperatura ambiente
R _f	Factor de retención
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa fina
TMS-Br	Bromuro de trimetilsililo
Tris-HCl	2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, clorhidrato
UV	Ultravioleta

Métodos

5 Como se ha indicado anteriormente, la invención reivindicada proporciona el uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia, en donde el compuesto se selecciona del grupo como se define en las reivindicaciones.

10 La invención reivindicada también proporciona un compuesto para uso en un método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia, en donde el compuesto se selecciona del grupo como se define en las reivindicaciones.

15 El método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia puede comprender la etapa de administrar a un sujeto humano que tiene dicha enfermedad, una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, o cualquier formulación que comprende una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, en una cantidad eficaz para prevenir, estabilizar o invertir la evolución de la enfermedad.

20 El método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia puede comprender la etapa de administrar a un sujeto humano en necesidad de reducción de fosfato en suero o mantenimiento de fosfato en suero, una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, o cualquier formulación que comprende una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, en una cantidad eficaz para reducir o mantener los niveles de fosfato en suero.

25 El método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia puede comprender la etapa de administrar a un sujeto humano que ha tenido intervención farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad en necesidad de tal intervención una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, o cualquier formulación que comprende una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, en una cantidad eficaz para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia.

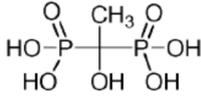
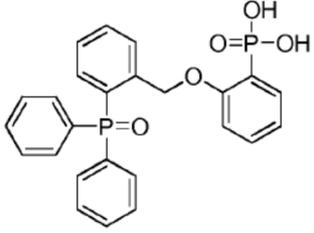
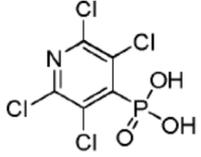
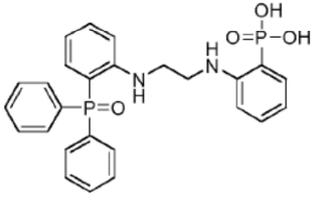
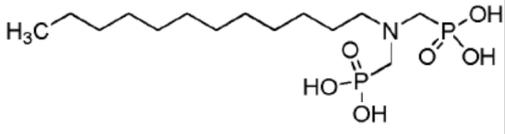
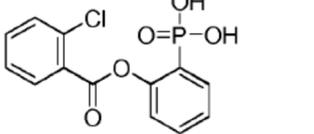
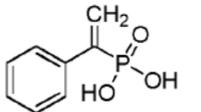
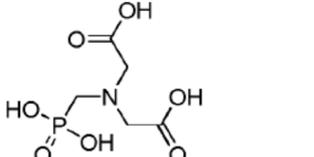
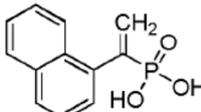
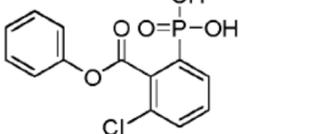
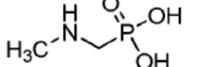
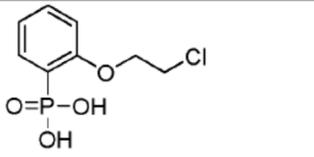
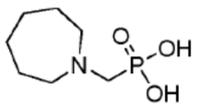
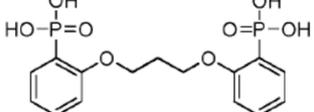
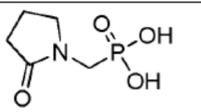
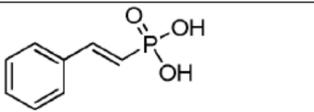
30 Para cualquiera de los métodos divulgados en el presente documento, la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones se puede administrar sola o alternativamente se puede administrar en combinación con una o más moléculas pequeñas adicionales que tienen un grupo fosfonato.

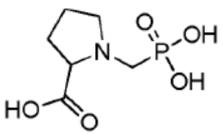
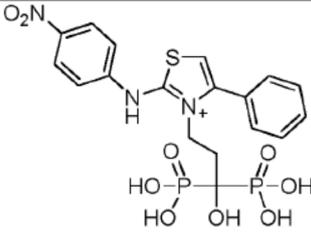
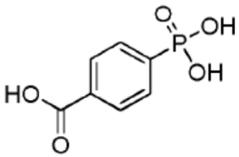
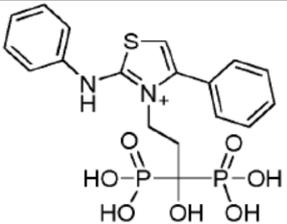
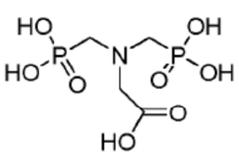
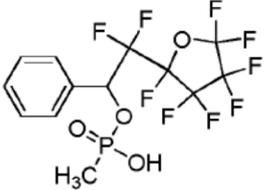
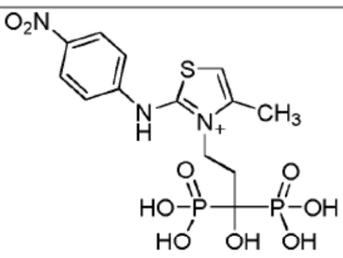
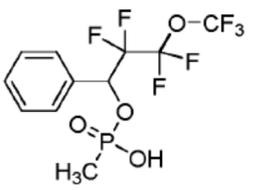
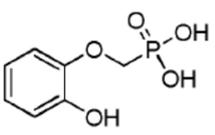
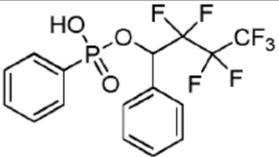
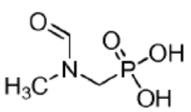
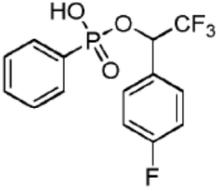
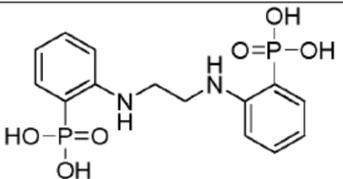
Compuestos de molécula pequeña que tienen un grupo fosfonato

35 La presente invención hace uso de moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato. Las reivindicaciones definen los compuestos que se van a usar a este respecto.

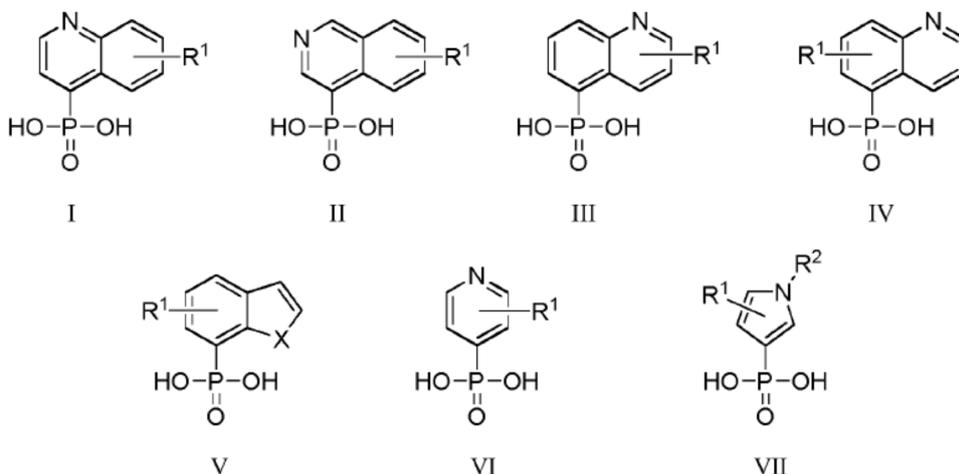
5 Como se ha indicado anteriormente, la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato se puede administrar sola, o alternativamente se puede administrar en combinación con una o más moléculas pequeñas adicionales que tienen un grupo fosfonato. Los ejemplos de moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato incluyen, pero no están limitados a, los compuestos 001-029 descritos en la tabla 2. Los compuestos C-001, C-003 a C-006 y C-010 a C029 se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones.

Tabla 2

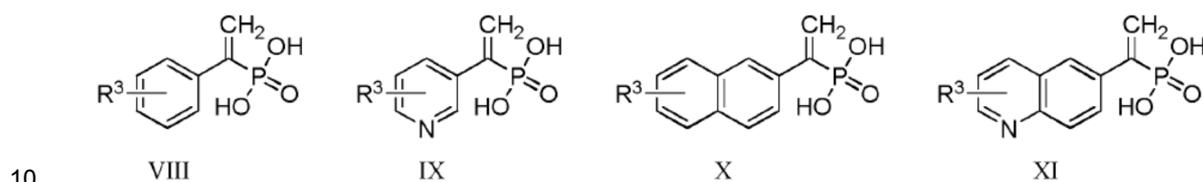
C-001		C-016	
C-002		C-017	
C-003		C-018	
C-004		C-019	
C-005		C-020	
C-006		C-021	
C-007		C-022	
C-008		C-023	

C-009		C-024	
C-010		C-025	
C-011		C-026	
C-012		C-027	
C-013		C-028	
C-014		C-029	
C-015			

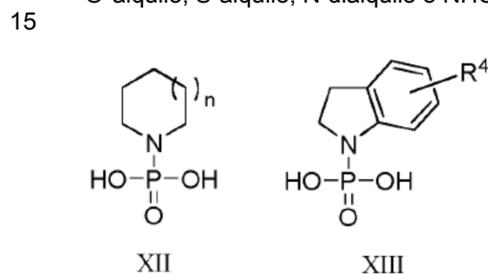
En una forma de realización, la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato se selecciona de las fórmulas estructurales I-VII, en donde X = O, S, NH o N-alquilo; R¹ = halógeno, OH, O-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo en posiciones únicas o múltiples; y R² = H, alquilo o bencilo sustituido.



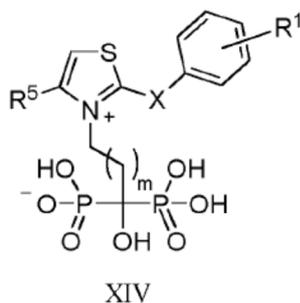
5 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales VIII-XI, en donde R^3 = halógeno, alquilo, bencilo sustituido, OH, O-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo en posiciones únicas o múltiples. La posición del átomo de N puede variar. Por ejemplo, el átomo de N es parte de un anillo aromático que contiene el sustituyente fosfonato en el compuesto IX, pero no es parte del anillo aromático que contiene el sustituyente fosfonato en el compuesto XI.



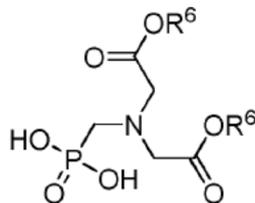
10 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales XII-XIII, en donde R^4 = H, halógeno, O-alquilo, S-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo; y n = 0, 1 o 2.



20 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XIV, en donde R^1 = halógeno, OH, O-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo; R^5 = alquilo, arilo o arilo sustituido; y m = de 1 a 6 átomos de carbono.



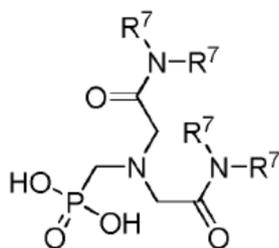
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XV, en donde R^6 = alquilo, bencilo o bencilo sustituido con aromático.



XV

5

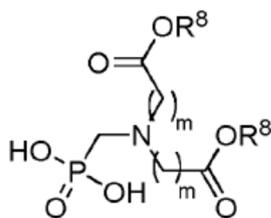
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XVI, en donde R^7 = H, alquilo, bencilo o bencilo sustituido con aromático.



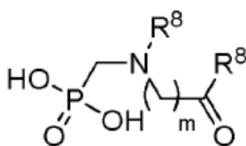
XVI

10

También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales XVII-XVIII, en donde R^8 = H, alquilo, arilo, bencilo o bencilo sustituido con aromático; y m = 1 átomo de carbono o mayor, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono.



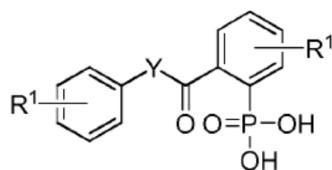
XVII



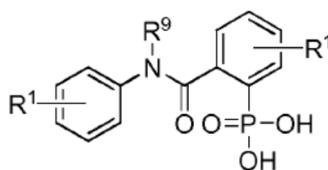
XVIII

15

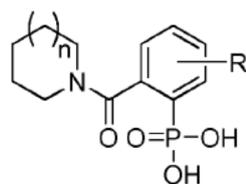
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales XIX-XXI, en donde Y = O o S; R^1 = OH, O-alquilo, halógeno, N-dialquilo o NHCO-alquilo; R^9 = H o alquilo; y n = 0, 1 o 2.



XIX



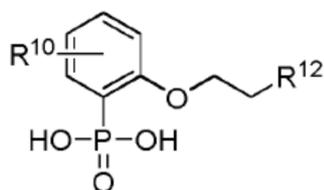
XX



XXI

25

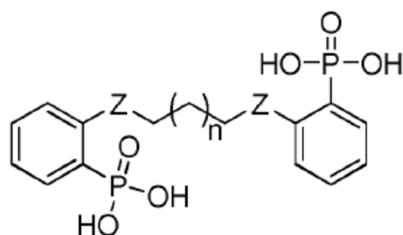
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXII, en donde R^{10} = alquilo, O-alquilo, S-alquilo, arilo, NR^{11}_2 o $NCOR^{11}$; R^{11} es alquilo o arilo; y R^{12} = halógeno.



XXII

5

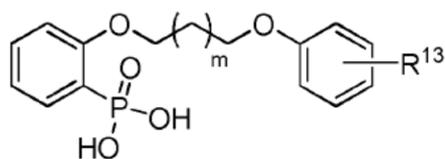
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXIII, en donde cada Z es independientemente O, S, N o CH_2 y $n = 0, 1$ o 2 .



XXIII

10

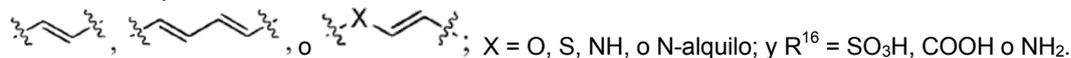
También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXIV, en donde R^{13} = halógeno, OR^{14} , NR^{15}_2 , PO_3H_2 , SO_3H , $COOH$ o NH_2 ; R^{14} = metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, alilo o bencilo sustituido o bencilo sin sustituir; R^{15} = metilo, etilo, isopropilo, alilo o bencilo sustituido o bencilo sin sustituir; y $m =$ de 1 a 6 átomos de carbono.



XXIV

20

También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXV, en donde A =

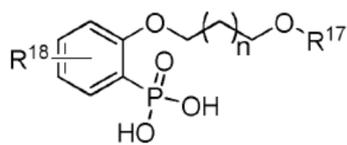


XXV

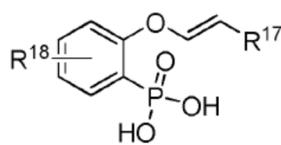
25

También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales XXVI-XXVII en donde R^{17} = metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, ciclohexilo, arilo o heteroarilo, preferiblemente benceno, piridilo o bencilo; y R^{18} = metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, halógeno, OH, O-alquilo, N-dialquilo, o $NHCO$ -alquilo en posiciones únicas o múltiples.

30

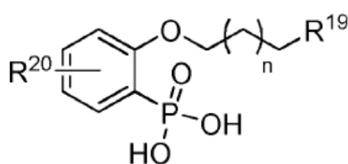


XXVI



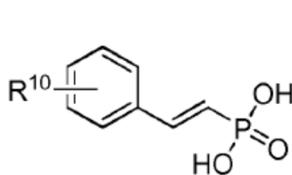
XXVII

- 5 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXVIII, en donde R^{19} = halógeno, NR^{11}_2 , $NHCOR^{11}$, SR^{11} o heteroarilo; R^{20} = halógeno, metilo, etilo, isopropilo, tert-butilo, $N(CH_3)_2$, $N(Et)_2$, $N(iPr)_2$, $NHCOCH_3$, $NHCOCF_3$ o $NHCOPh$; R^{11} = alquilo o arilo; y n = 0, 1, o 2.

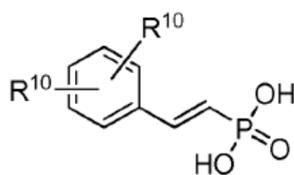


XXVIII

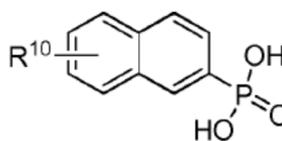
- 10 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, las fórmulas estructurales XXIX-XXXI en donde R^{10} = alquilo, O-alquilo, S-alquilo, arilo, NR^{11}_2 o $NCOR^{11}$; en donde R^{11} = alquilo o arilo.



XXIX

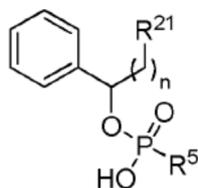


XXX



XXXI

- 15 También se divulgan como moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato, pero que no están dentro del ámbito de los compuestos definidos en las reivindicaciones, la fórmula estructural XXXII, en donde R^{21} = alquilo, alquilo halogenado, O-alquilo, arilo sustituido o heteroarilo; R^5 = alquilo, arilo o arilo sustituido; n = 0, 1, o 2.



XXXII

- 20 Las moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, se pueden usar para inhibir el transporte de fosfato a través de la membrana de células epiteliales humanas, y por tanto la absorción gastrointestinal de fosfato. Estas moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato también se pueden usar para
25 tratar o prevenir enfermedades cuya causa o efecto raíz está relacionado con trastornos en el mantenimiento de niveles de fosfato en suero normales como se describe en el presente documento.

Formulaciones y dosificación de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato

- 30 La molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, sola o en combinación, se puede preparar para administración por vía oral como una formulación alimenticia tal como, pero no limitada a, un elixir, líquido, gel, jarabe, papilla, o en forma de cápsulas, comprimidos, o píldoras. Los compuestos, solos o en

combinación, se pueden inyectar en una formulación adecuada para inyección ya sea por vía subcutánea, intravenosa o intraperitoneal.

5 La molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones se puede administrar en una formulación farmacéutica que comprende una o más de las moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato y un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones se puede administrar sola o en combinación en una formulación farmacéutica aceptable para reducir o limitar la acumulación de fosfato en un sujeto humano reduciendo la absorción de fosfato del aparato digestivo y/o aumentando la velocidad de excreción de fosfato en orina en sujetos en necesidad de tal intervención terapéutica o profilácticamente.

15 Para los fines de la invención, la cantidad o dosis de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones administrada, o formulación farmacéutica de la misma, debe ser suficiente para llevar a cabo, por ejemplo, una respuesta terapéutica o profiláctica, en el sujeto humano durante un intervalo de tiempo razonable. La dosis se determinará por la eficacia de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato particular y el estado del sujeto humano, así como el peso corporal del sujeto humano que se va a tratar.

20 La dosis de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato como se define en las reivindicaciones, o formulación farmacéutica de la misma, también se determinará por la existencia, naturaleza, y grado de cualquier efecto secundario adverso que pudiera acompañar a la administración de una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato particular o formulación farmacéutica de la misma. Típicamente, el médico responsable decidirá la dosis de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato con la que tratar a cada paciente individual, considerando una variedad de factores, tales como la edad, peso corporal, salud general, dieta, sexo, la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato que se va a administrar, vía de administración, y la gravedad de la afección que se trata. A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato o formulación farmacéutica de la misma puede ser de aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal del sujeto que se trata/día, desde aproximadamente 0,0001 hasta aproximadamente 0,001 g/kg de peso corporal /día, o desde aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 1 g/kg de peso corporal /día.

30 **Ejemplos**

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustración y no se pretende limitar el ámbito de la invención.

35 Ejemplo 1: Efecto de los compuestos 001-029 sobre la inhibición de la absorción de fosfato en células epiteliales intestinales humanas Caco-2

40 Se cultivaron células Caco-2 en medio DMEM que contenía suero bovino fetal al 20%. El medio de la monocapa subconfluente de células Caco-2 se eliminó. Las células resultantes se lavaron o bien con un tampón sin sodio (cloruro de colina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM, y Tris-HCl 14 mM a pH 7,4), o con un tampón de sodio (cloruro de sodio 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM, y Tris-HCl 14 mM a pH 7,4). Después del lavado, se añadió a las células tampón con sodio o sin sodio que contenía 1 µM de fosfato radiomarcado (K₂H³²PO₄, 1 µCi/ml) y 100 µM de una molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato que se seleccionó del grupo que contiene los compuestos 001-029 y se incubaron durante 20 minutos a 37°C. La absorción de fosfato se terminó eliminando el medio de absorción y lavando las células en una solución enfriada en hielo de Tris-HCl 14 mM, pH 7,4 que contenía 137 mM de o bien cloruro de colina o cloruro de sodio. Las monocapas de las células se solubilizaron mediante la adición de una solución al 1% de Triton X-100 para extraer el fosfato radiomarcado. Se añadieron alícuotas del fosfato radiomarcado a líquido de centelleo y la radioactividad se determinó por contaje de centelleo líquido. La diferencia entre los ensayos usando las dos soluciones con o sin sodio representa el transporte de fosfato dependiente de sodio. La figura 1 muestra que, con la excepción de C-003, 014, 016 y 018 (ejemplos de referencia), las moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato redujeron o inhibieron por completo la absorción de fosfato en células epiteliales intestinales humanas Caco-2.

55 Ejemplo 2: Efecto de la dosis de los compuestos de molécula pequeña que tienen un grupo fosfonato sobre la inhibición de la absorción de fosfato

60 Se repitió el procedimiento del ejemplo 1 usando C-002 (ejemplo) y C-004, C-012, y C-028 (ejemplos de referencia) a concentraciones desde 1 a 100 µM. Los resultados se registraron como el porcentaje de inhibición de la absorción de fosfato frente a la concentración de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato. La figura 2 muestra que el porcentaje de inhibición de la absorción de fosfato en células Caco-2 aumentó con la concentración del compuesto de molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato hasta que se alcanzó una concentración limitante.

65 Ejemplo 3: Determinación de la toxicidad de compuestos de molécula pequeña que tienen un grupo fosfonato en el ensayo de transporte de fósforo

Se realizó la tinción con colorante AZUL ALAMAR en presencia de C-002, C-004, C-012 y C-028 100 μ M para excluir la toxicidad del compuesto en el ensayo de transporte de fósforo. Se sembraron células Caco-2 en una placa de 96 pocillos en concentraciones que dieron aproximadamente 16.000 células/pocillo el día del ensayo (por ejemplo, 8000 células/pocillo para un crecimiento de 1 día, 4000 células/pocillo para un crecimiento de 2 días, 2000 células/pocillo para un crecimiento de 3 días). El día del ensayo, el medio viejo se substituyó por 80 μ l de medio fresco por pocillo que tenía o bien una concentración final de 100 μ M de la molécula pequeña que tiene un grupo fosfonato en DMSO, o con el 1% de DMSO en los pocillos control. El ensayo se realizó en duplicado. El colorante AZUL ALAMAR (BioSource International, Inc., Cat.#DAL1100) se añadió a una concentración final del 10% en cada pocillo según las instrucciones del fabricante. Las células se incubaron después a 37°C durante otras 18 o 24 horas, y la reducción del colorante AZUL ALAMAR por células vitales se midió espectrofotométricamente a 570 nm y 600 nm. Los resultados se calcularon como el porcentaje de reducción usando la fórmula en el manual del fabricante (TREK Diagnostic Systems, PI-DIAL 1025/1100 Rev 1.0). La figura 3 muestra que la diferencia en porcentaje en reducción de colorante AZUL ALAMAR después de 18 y 24 horas estaba virtualmente sin cambiar, lo que indica que las moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato no eran tóxicas para las células epiteliales intestinales humanas Caco-2.

Se usó la exclusión de azul de tripán para determinar el efecto de C-002, 004, 012 y 028 sobre la viabilidad celular. Las células se sembraron de la misma manera que en el ensayo de colorante AZUL ALAMAR (véase anteriormente). El día del ensayo, el medio se eliminó, las células se lavaron con PBS y se incubaron con 100 μ M (concentración final) de C-002, C-004, C-012 y C-028 bien en un tampón sin sodio (cloruro de colina 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM, y Tris-HCl 14 mM a pH 7,4), o con un tampón de contenido sodio (cloruro de sodio 137 mM, KCl 5,4 mM, CaCl₂ 2,8 mM, MgSO₄ 1,2 mM, y Tris-HCl 14 mM a pH 7,4). El ensayo se realizó en duplicado. Después de 1 hora de incubación las células se despegaron usando tripsina/EDTA, se transfirieron a un tubo Eppendorf, y su viabilidad se contó usando colorante azul de tripán al 0,4% (Invitrogen, Cat.#15250-061) en una dilución 1:4 con microscopía confocal. La figura 4 muestra que las moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato no tenían efecto significativo sobre la viabilidad de las células epiteliales intestinales humanas Caco-2 después de una hora de incubación.

Ejemplo 4: Determinación de la dosis tolerada máxima (DTM) de moléculas pequeñas que tienen un grupo fosfonato para ratas Sprague Dawley macho

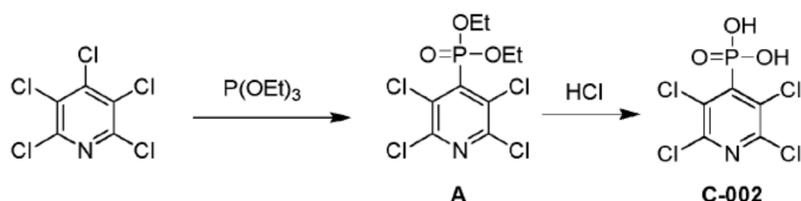
Se dio a ratas Sprague Dawley macho C-002, C-004, C-012, C-021, C-022, C-023, y C-028 por vía oral y a diario a dosis de 0,5, 5 y 10 mg por kg durante doce días. Se registraron la mortalidad y el peso animal. No se contabilizaron muertes y no se observó efecto significativo sobre la ganancia de peso (véase la figura 5). Estos resultados sugieren ninguna o baja toxicidad de estos compuestos cuando se administran hasta 10 mg/kg.

Ejemplo 5: Eficacia de los compuestos representados por las fórmulas estructurales I-XXXII sobre la reducción de fosfato en suero

La eficacia de los compuestos representados por las fórmulas estructurales I-XXXII en reducir el nivel de fosfato en suero se prueba en ratas urémicas. Para inducir insuficiencia renal y elevación de los niveles de fosfato en suero, se administró a ratas Sprague Dawley macho por vía oral y a diario, adenina (500 mg/kg/día), durante un periodo de doce días. En la misma solución de alimentación forzada, los compuestos representados por las fórmulas estructurales I-XXXII se administraron por vía oral y a diario a dosis que variaban desde 0,5 a 10 mg/kg. Durante el estudio, 25 g de una dieta alta en fosfato se ofrecieron a diario, inmediatamente después de la alimentación forzada oral, durante un periodo de tiempo restringido (por ejemplo, tres horas). Se recoge sangre los días 1, 6 y 12. Se recogen los intestinos el día 12. Se miden los niveles de fosfato y FGF-23 en suero y se cuantifica el transcrito NaPi-2b del intestino. Se espera que los niveles de fosfato en suero se reduzcan durante el curso del estudio. El fosfato en suero reducido debe producir una elevación del FGF-23 en suero y una elevación en la transcripción intestinal de NaPi-2b.

Ejemplo 6: Preparación del compuesto 002 (esquema 1)

Esquema 1

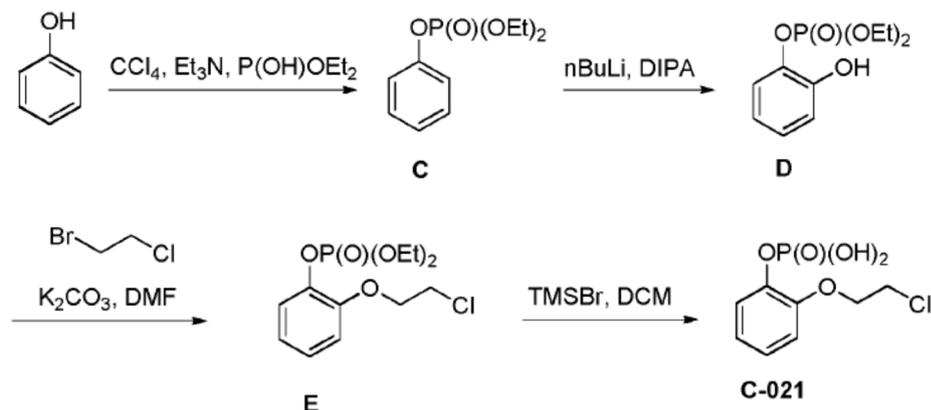


Un matraz de fondo redondeado de 4 bocas, de 100 ml se cargó con 2,3,4,5,6-pentacloropiridina (10 g, 0,0397 mol) y fosfito de trietilo (6,8 g, 0,0409 mol) en nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, se mantuvo durante 24 horas, y después se llevó a 25-30°C. Se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y la extracción se produjo

añadió ácido clorhídrico (20%, 1,2 ml) a la mezcla de reacción a 25-30°C y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 10-15°C y se agitó durante 1 h adicional. El precipitado se filtró, la suspensión se lavó con etanol (15 ml) y acetona (20 ml), y el compuesto húmedo se secó a 50-60°C durante 2 h para dar C-012 (1,15 g, rendimiento del 47%) como un sólido amarillo claro. C-012 se caracterizó por ¹H RMN. ¹H RMN (CD₃OD): δ 8,4 (d,2H), 7,85 (d,2H), 6,8 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,45 (s, 3H). Se determinó que la pureza de C-012 era del 97,7% por HPLC. MS (*m/z*): calculada para C₁₃H₁₈N₃O₉P₂S⁺, 454,31; determinada (M⁺), 454,2.

Ejemplo de referencia 9: Preparación del compuesto 021 (esquema 4)

Esquema 4



A una solución agitada de fenol (15 g, 159,5 mmol) en CCl₄ anhidro (50 ml) se añadió trietilamina recién destilada (16,94 g, 24 ml, 167,48 mmol) seguido por fosfito de dietilo (23,129 g, 167,48 mmol) en una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la desaparición de los materiales de partida se siguió por TLC. Se añadió agua después a la mezcla de reacción, que posteriormente se diluyó con DCM. La fase de DCM se separó, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en DCM (20 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 275 g), y se eluyó en gradiente con EtOAc al 0-50% en hexano. Las fracciones se analizaron por TLC/UV, y las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto C puro (30,40 g, rendimiento del 89%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 30% en hexano y el compuesto C se visualizó con UV y PMA a R_f 0,40.

A una solución agitada de DIPA (9,67 g, 95,53 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió nBuLi (6,12 g, 95,53 mmol) a -20°C, y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales a -20°C. El compuesto C (20 g, 86,88 mmol) en THF (50 ml) se añadió después a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Cuando los materiales de partida habían desaparecido (seguido por TLC), se añadió agua a la mezcla de reacción y después EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en DCM (20 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 275 g), y se eluyó en gradiente con EtOAc al 0-100% en hexano. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC/UV. Las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto D puro (16,12 g, rendimiento del 75%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 30% en hexano y el compuesto D se visualizó con UV y PMA a R_f 0,30.

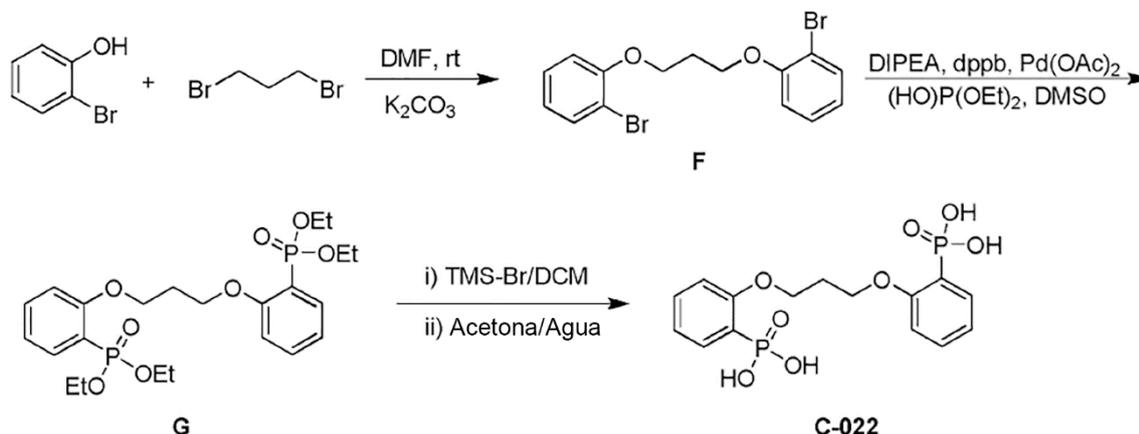
A una solución agitada de compuesto D (5 g, 95,53 mmol) en DMF anhidro (200 ml) se añadió K₂CO₃ (6,0 g, 43,44 mmol) y 1-bromo-1-cloroetano (3,11 g, 21,72 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h y la desaparición de los materiales de partida se siguió por TLC. Se añadió agua después a la mezcla de reacción seguido por EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en DCM (20 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 275 g), y se eluyó en gradiente con EtOAc al 0-100% en hexano. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC/UV. Las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto E puro (16,12 g, rendimiento del 75%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 50% en hexano y el compuesto E se visualizó con UV y PMA a R_f 0,25.

A una solución agitada del compuesto E (5 g, 16,19 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se añadió TBS-Br (15,69 g, 97,18 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y la desaparición de los materiales de partida se siguió por TLC. Después se añadió agua a la mezcla de reacción y después acetona. El solvente orgánico se eliminó por evaporación giratoria para dar un precipitado blanco insoluble en agua. El producto cristalino sólido se filtró, lavó a fondo con agua, y se secó a alto vacío para dar C-021 como un sólido cristalino blanquecino (3,0 g, rendimiento del 75%). Se realizó TLC en EtOAc al 100% y C-021 se visualizó

con UV y PMA a R_f 0,15. C-021 se caracterizó por ^1H RMN y ^{31}P RMN. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): 3,9 (dd, $J=6,0, 5,7$ Hz, 2H), 4,28 (dd, 5,4, 5,7 Hz, 2H), 7,0 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,65 (m, 1H). ^{31}P RMN (300, DMSO- d_6): 11,669 (s). MS (m/z): calculada para $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClO}_5\text{P}$, 252,59; determinada ($\text{M}^+ - \text{OH}$), 235,1.

5 Ejemplo de referencia 10: Preparación del compuesto 022 (esquema 5)

Esquema 5



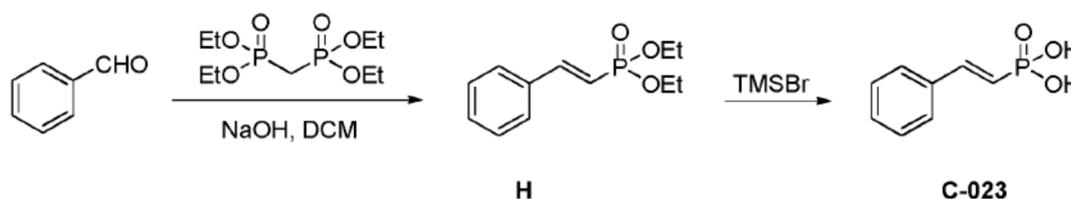
10 A una suspensión de 2-bromofenol (25 g, 0,144 mol) y carbonato de potasio (60 g, 0,433 mol) en DMF (175 ml), se
añadió 1,3-dibromopropano (7,0 ml, 0,069 mol) gota a gota a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno.
La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de completar la reacción (seguida por
15 TLC), la mezcla de reacción se diluyó con agua (820 ml) y se agitó durante 15 min. El sólido blanco precipitado se
filtró, se lavó con agua, y se secó al aire para dar el compuesto F (25 g, rendimiento del 89%). ^1H RMN (200 MHz,
DMSO- d_6): δ 2,21 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 6,4$ Hz, 4H), 6,87 (dt, $J = 7,4, 1,4$ Hz, 2H), 7,14 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz,
2H), 7,32 (dt, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 2H), 7,55 (dt, $J = 7,8, 1,4$ Hz, 2H).

20 A una solución de compuesto F (23 g, 59,0 mol) en DMSO (160 ml), se añadieron DIPEA (83 ml), dppb (4,05 g, 9,4
mmol), acetato de paladio(II) (2,1 g, 9,4 mmol) y fosfito de dietilo (38,2 ml, 295 mmol) a temperatura ambiente en
una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó durante la noche a 100°C. La mezcla de reacción se
enfrió después a temperatura ambiente, se diluyó con HCl 2 N (300 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300
ml). La fase orgánica se lavó con agua (250 ml), se secó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se
25 evaporó a presión reducida. La masa cruda resultante se purificó por cromatografía en columna usando MeOH/DCM
como el eluyente para dar el compuesto G (11,9 g, rendimiento del 40%). ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 1,24 (t, $J =$
7,4 Hz, 12H), 2,33 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,96-4,17 (m, 8H), 4,34 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 6,94-7,04 (m, 4H), 7,48 (t, $J = 8,6$ Hz,
2H), 7,80 (dd, $J = 15,0, 7,6$ Hz, 2H); Masa: 500,9 ($\text{M}^+ + 1$).

30 A una solución de compuesto G (10 g, 0,02 mol) en DCM (40 ml), se añadió TMS-Br (15,8 ml, 0,12 mol) lentamente
en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Después de la
desaparición completa del compuesto G (en masa), los volátiles se eliminaron a presión reducida. Se añadió
acetona-agua (50 ml, 1:1) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Los sólidos
precipitados se filtraron, se lavaron con acetona y re-precipitaron de DMF-EtOH-EtOAc (1:3:4) para dar C-022 (6,0 g,
35 rendimiento del 77%). Se hizo una precipitación final usando DMSO-agua (1:3) para eliminar restos de DMF y EtOH.
 ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): δ 2,16 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H), 4,24 (t, $J = 6,0$ Hz, 4H), 6,94 (dt, $J = 7,6, 3,2$ Hz, 2H), 7,05 (t,
 $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,63 (dd, $J = 14,2, 7,4$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (75 MHz, DMSO- d_6): 28,3, 64,7,
112,3, 112,4, 119,6, 119,7, 120,5, 122,0, 133,1, 133,2, 133,3, 160,0; Masa: 388,9 ($\text{M}^+ + 1$). Se determinó que la
pureza de C-022 era del 99,5% por HPLC.

40 Ejemplo de referencia 11: Preparación del compuesto 023 (esquema 6)

Esquema 6



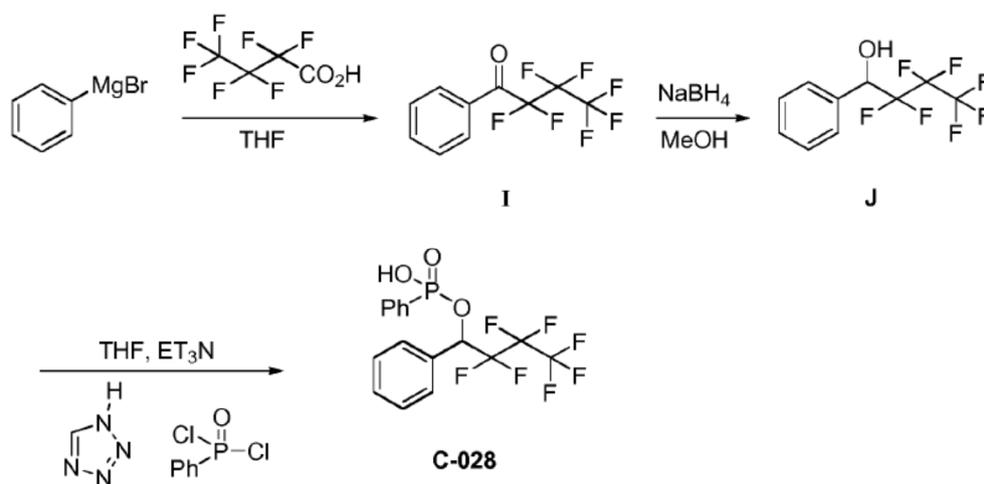
5 A una solución agitada de benzaldehído (3,34 g, 31,50 mmol) y bis-dietilfosfonato (9,08 g, 31,50 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se añadió NaOH acuoso al 50% en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la desaparición de los materiales de partida (seguido por TLC), se añadió agua a la mezcla de reacción seguido por DCM adicional. La fase de DCM se separó, se lavó con HCl diluido, se lavó con agua, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un producto crudo. El producto crudo se disolvió en DCM (10 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 200 g), y se eluyó en gradiente con acetato de etilo al 0-75% en hexano. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC/UV, y las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto H (6,4 g, rendimiento del 55%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 40%/hexano y el compuesto H se visualizó con UV y PMA a R_f 0,45.

15 A una solución agitada del compuesto H (3 g, 12,48 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se añadió TMS-Br (11,47 g, 94,92 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y el progreso de la reacción se siguió por TLC. Después se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido por acetona. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida para producir un precipitado blanco insoluble en agua. El precipitado se filtró, se lavó a fondo con agua y se secó a alto vacío para producir C-023 como un sólido cristalino (1,83 g, rendimiento del 80%). Se realizó TLC en EtOAc al 100% y C-023 se visualizó con UV y PMA a R_f 0,15. C-023 se caracterizó por ¹H RMN y ³¹P RMN. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ 6,5 (dd, J= 18,0, 16,2 Hz, 1H), 7,2 (dd, J= 17,7, 17,4 Hz, 1H), 7,4 (m, 3H), 7,6 (m, 2H), 9,6 (bs, 2H). ³¹P RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 14,707 (s). MS (m/z): calculada para C₈H₉O₃P, 184,13; determinada (M+), 184,1.

Ejemplo de referencia 12: Preparación del compuesto 28 (esquema 7)

Esquema 7

25



30 A una solución agitada de ácido heptafluorobutírico (17 g, 79,42 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió PhMgBr (17,28 g, 95,30 mmol) en una atmósfera de argón a -20°C. La reacción se agitó durante 1 h a -20°C y la desaparición de los materiales de partida se siguió por TLC. Una solución de NH₄Cl saturado se añadió lentamente a la mezcla de reacción y la mezcla se diluyó posteriormente con Et₂O. La fase de Et₂O se separó, se lavó con HCl diluido, se lavó con agua, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en DCM (20 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 500 g), y se eluyó en gradiente con acetato de etilo al 0-20% en hexano. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC/UV. Las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto I puro (5,44 g, rendimiento del 25%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 15%/hexano y el compuesto I se visualizó con UV y PMA a R_f 0,70.

40 A una solución agitada del compuesto I (5,44 g, 19,84 mmol) en MeOH anhidro (50 ml) se añadió NaBH₄ (0,9 g, 23,81 mmol) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y la desaparición de los materiales de partida se siguió por TLC. Después de que los materiales de partida desaparecieran, una solución saturada de NH₄Cl se añadió a la mezcla de reacción, y posteriormente se diluyó con EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un aceite incoloro. Este aceite se disolvió en DCM (10 ml), se cargó en una columna de gel de sílice (malla 230, 100 g), y se eluyó en gradiente con acetato de etilo al 0-30% en hexano. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC/UV. Las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío a sequedad para dar compuesto J puro (4,65 g, rendimiento del 85%) como un aceite incoloro. Se realizó TLC en EtOAc al 15%/hexano y el compuesto J se visualizó con UV y PMA a R_f 0,45.

5 A una solución agitada del compuesto J (3 g, 10,86 mmol) en THF anhidro (50 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente se añadió Et₃N (1,64 g, 16,29 mmol) y tetrazol (0,91 g, 10,03 mmol), seguido por fosfonato de diclorofenilo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y la desaparición de los materiales de partida se siguió por
10 TLC. Después de que desaparecieran los materiales de partida, se añadió agua al matraz de reacción, se agitó durante 30 min, y la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La fase de EtOAc se separó, se lavó con agua, se secó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y concentró al vacío para dar un producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en fase inversa (malla C18, 50 g), y se eluyó en gradiente con acetonitrilo al 0-100% en agua. Las fracciones de la columna se analizaron por TLC usando acetato de etilo al
15 75% en hexano, y el producto se visualizó con UV y PMA a R_f 0,15. las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío para dar un sólido cristalino insoluble en agua. El sólido se filtró y se secó a alto vacío para dar C-028 como un sólido blanco cristalino puro (3,7 g, rendimiento del 82%). C-028 se caracterizó por ¹H RMN y ³¹P RMN. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 7,2-7,6 (m, 10H), 6,0 (m, 1H), 5,4 (bs, 1H). ³¹P RMN (300 MHz, DMSO-d₆): 15,99 (s). MS (*m/z*): calculada para C₁₆H₁₂F₇O₃P, 416,23; determinada 415,1.

15 La descripción anterior se da para claridad de entendimiento solo, y no se deben entender limitaciones innecesarias de la misma, ya que modificaciones dentro del ámbito de la invención pueden ser aparentes para los expertos en la materia.

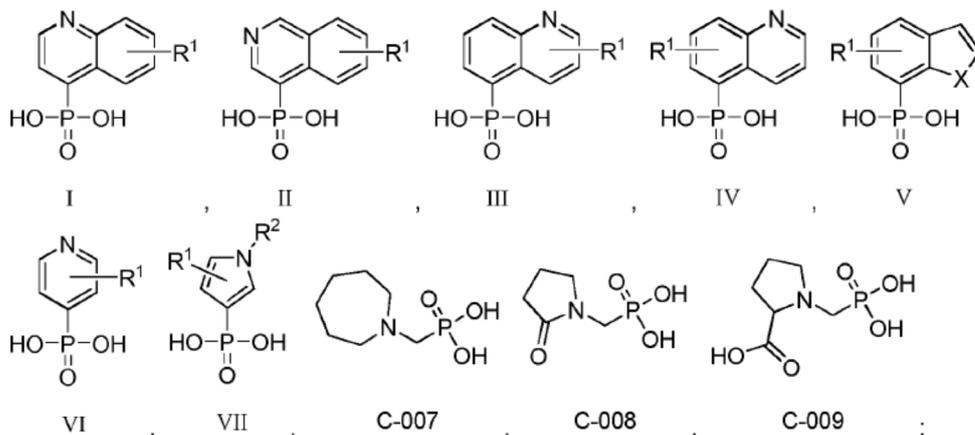
20 A lo largo de la especificación, donde se describen composiciones como que incluyen componentes de materiales, se contempla que las composiciones también puedan consistir esencialmente en, o consistir en, cualquier combinación de los componentes o materiales recitados, a menos que se describa de otra manera.

25 La práctica de un método divulgado en el presente documento, y las etapas individuales del mismo, se pueden realizar manualmente y/o con la ayuda de equipo electrónico. Aunque se han descrito procesos con referencia a formas de realización particulares, un experto en la materia apreciará fácilmente que se pueden usar otras maneras de realizar los actos asociados con los métodos. Por ejemplo, el orden de varias etapas se puede cambiar sin separarse del ámbito del método, a menos que se describa de otra manera. Además, algunas de las etapas individuales se pueden combinar, omitir, o subdividir adicionalmente en etapas adicionales.

30

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y combinaciones cualquiera de los anteriores;

en donde

X es O, S, NH o N-alquilo;
 R¹ es halógeno, OH, O-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo en posiciones únicas o múltiples; y
 R² es H, alquilo o bencilo sustituido;

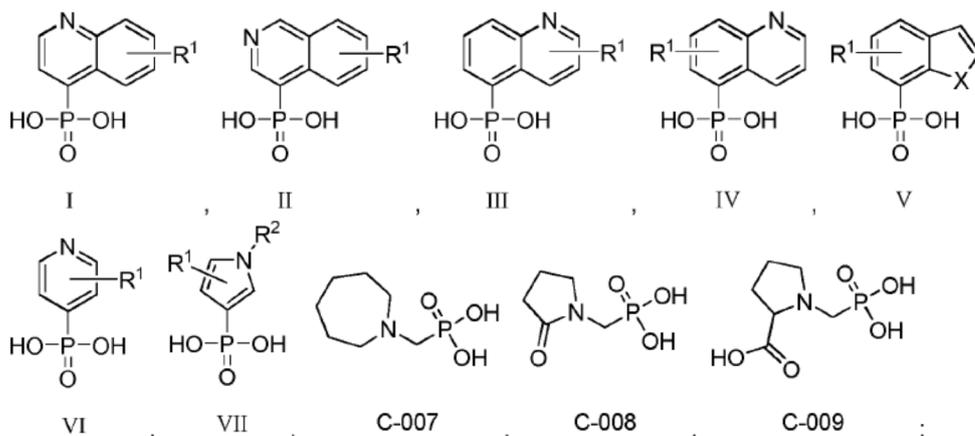
para uso en:

un método para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia.

2. El compuesto para uso en un método para tratamiento según la reivindicación 1, en donde se administra una combinación de al menos dos compuestos diferentes.

3. El compuesto para uso en un método para tratamiento según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 1 gramo por kilogramo de peso corporal al día.

4. El uso de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y una combinación de cualquiera de los anteriores;

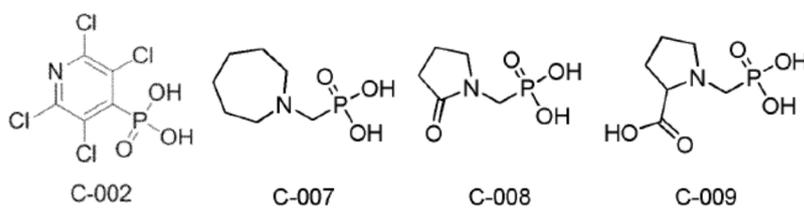
en donde

X es O, S, NH o N-alquilo;
 R¹ es halógeno, OH, O-alquilo, N-dialquilo o NHCO-alquilo en posiciones únicas o múltiples; y

R² es H, alquilo o bencilo sustituido;

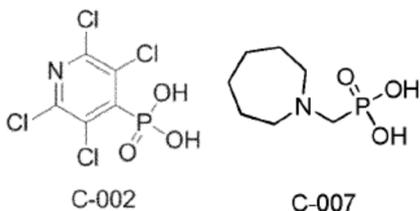
en la fabricación de un medicamento para tratar, retrasar o prevenir hiperfosfatemia.

- 5 5. El compuesto para uso en un método de tratamiento según la reivindicación 1 o el uso de la reivindicación 4, en donde
- (i) la hiperfosfatemia es el resultado de una intervención farmacéutica, que es una terapia basada en vitamina D; o
- 10 (ii) la enfermedad es hiperparatiroidismo secundario.
6. El compuesto para uso en un método para tratamiento según la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se administra en una formulación farmacéuticamente aceptable, o el uso de la reivindicación 4, en donde el compuesto está comprendido en una formulación farmacéuticamente aceptable, o el compuesto para uso en un método de tratamiento según la reivindicación 5, en donde el compuesto está comprendido en una formulación farmacéuticamente aceptable.
- 15 7. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de la reivindicación 6, en donde la formulación farmacéuticamente aceptable comprende un portador, un diluyente, un excipiente farmacéuticamente aceptable, o una mezcla de cualquiera de los anteriores.
- 20 8. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de la reivindicación 7, en donde la formulación se administra por vía oral o por inyección.
- 25 9. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de la reivindicación 8, en donde la formulación se administra
- (a) por vía oral como un elixir, líquido, gel, jarabe, papilla, cápsula, comprimido o píldora; o
- (b) por inyección por vía subcutánea, intravenosa o intraperitoneal.
- 30 10. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



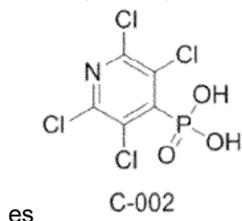
35 de las fórmulas anteriores. , y una combinación de cualquiera

11. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de la reivindicación 10, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



40 , y una combinación de los mismos.

12. El compuesto para uso en un método para tratamiento o uso de la reivindicación 11, en donde el compuesto



es .

FIG. 1A

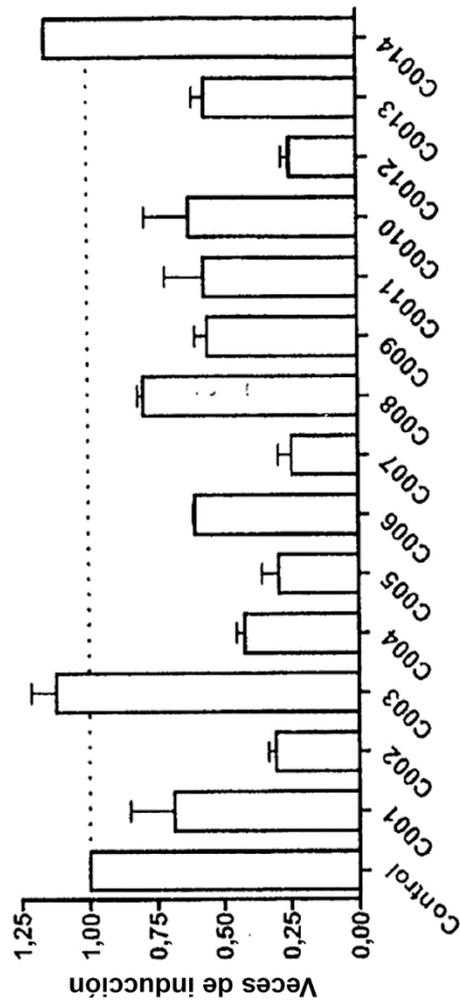


FIG. 1B

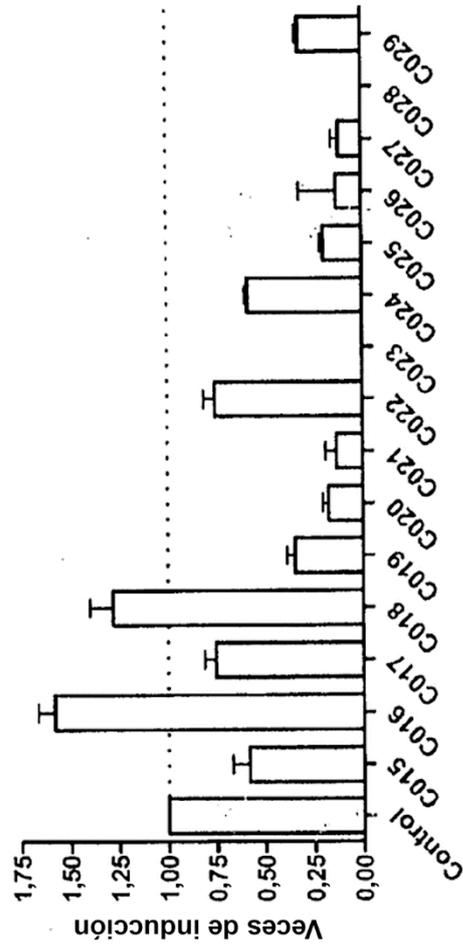


FIG. 2B

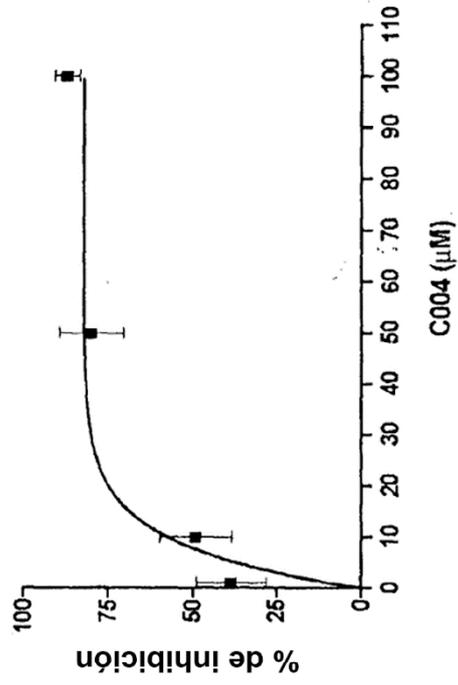


FIG. 2A

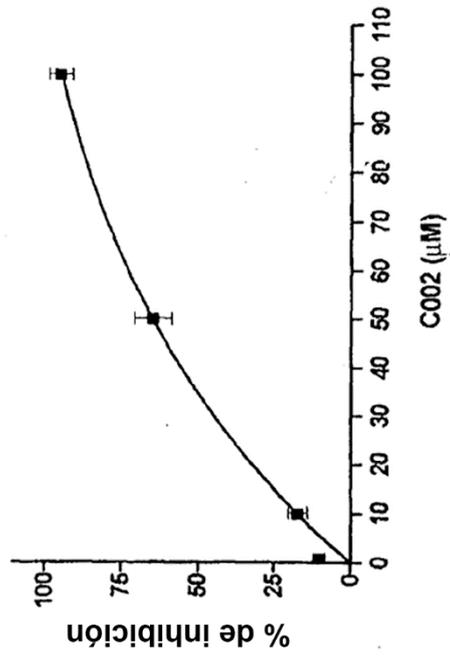


FIG. 2D

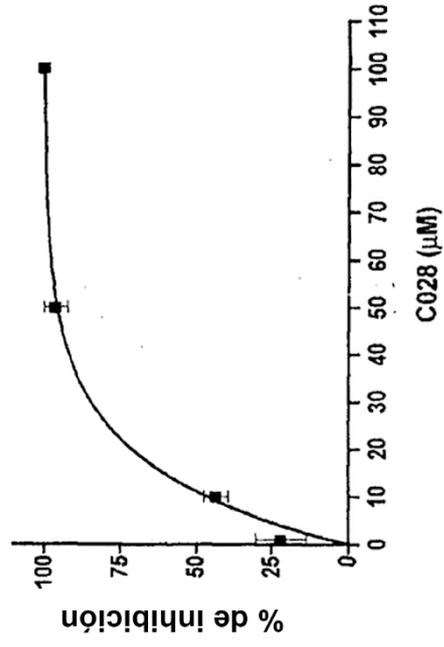


FIG. 2C

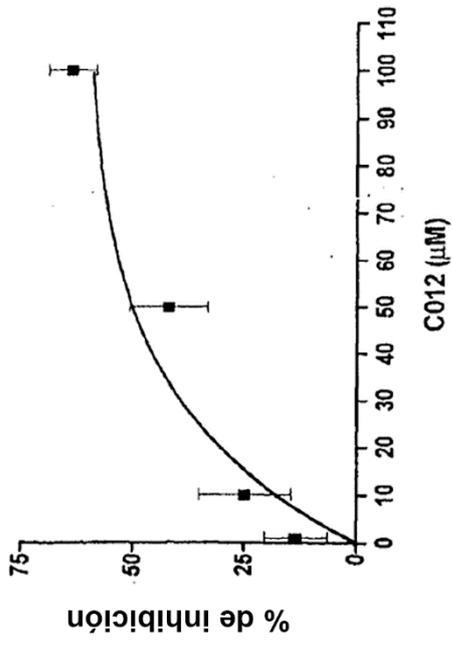


FIG. 3

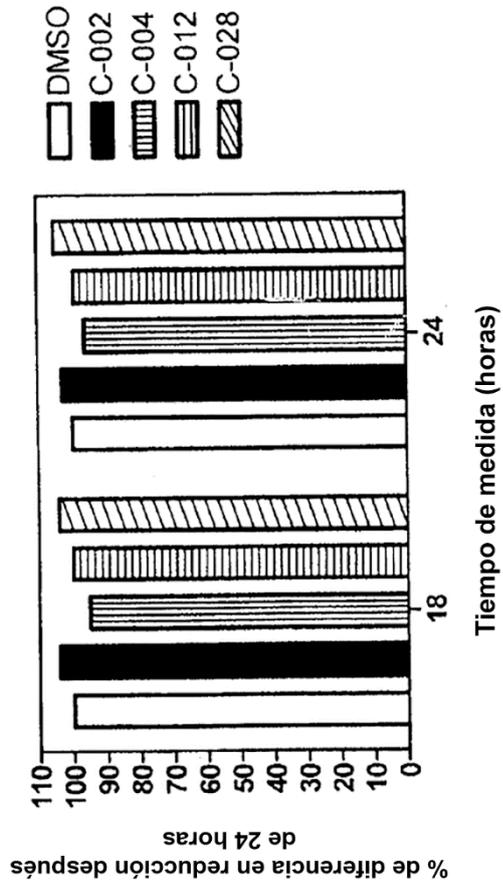


FIG. 4

