

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 328**

51 Int. Cl.:

C07H 17/08 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

A61K 31/7048 (2006.01)

A61K 31/7042 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2014 PCT/US2014/059334**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.04.2015 WO15054148**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2014 E 14853012 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3055030**

54 Título: **Derivados de la anfotericina B con índice terapéutico mejorado**

30 Prioridad:

07.10.2013 US 201361887729 P
04.09.2014 US 201462045956 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2018

73 Titular/es:

THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY OF ILLIONIS (100.0%)
352 Henry Administration Building, 506 South Wright Street
Urbana, IL 61801, US

72 Inventor/es:

BURKE, MARTIN D.;
DAVIS, STEPHEN;
UNO, BRICE E.;
STRUBLE, JUSTIN;
DAILEY, IAN;
GRAY, KAITLYN C.;
KNAPP, DAVID M.;
WANG, PULIN y
PALYAM, NAGARJUNA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 682 328 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de la anfotericina B con índice terapéutico mejorado

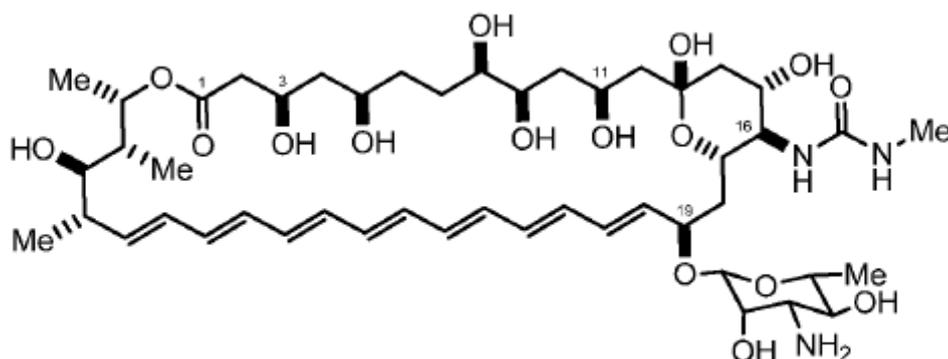
Antecedentes de la invención

5 Durante más de medio siglo, la anfotericina B (AmB) ha servido como el estándar de oro para el tratamiento de infecciones por hongos sistémicas. La AmB tiene un amplio espectro de actividad, es fungicida y es eficaz incluso contra cepas fúngicas que son resistentes a muchos otros agentes.^[1] Sorprendentemente, la resistencia microbiana clínicamente significativa ha permanecido excepcionalmente rara^[2] mientras que la resistencia a los antifúngicos de próxima generación ha aparecido dentro de unos pocos años de su introducción clínica.^[2e, 3] Desafortunadamente, la AmB también es altamente tóxica^[4] De este modo, con demasiada frecuencia se impide el tratamiento eficaz de las infecciones por hongos sistémicas, no por falta de eficacia, sino por los efectos secundarios que limitan la dosis.^[5] Se han realizado algunos progresos usando sistemas de administración de liposomas,^[6] pero estos tratamientos son prohibitivamente caros^[7] y permanecen toxicidades significativas.^[8] De este modo, un derivado de AmB menos tóxico, pero igualmente eficaz, tiene un gran impacto en la salud humana. Otros derivados antifúngicos de anfoterina B también se describen, por ejemplo, en el documento US5,204,330.

15 Resumen de la invención

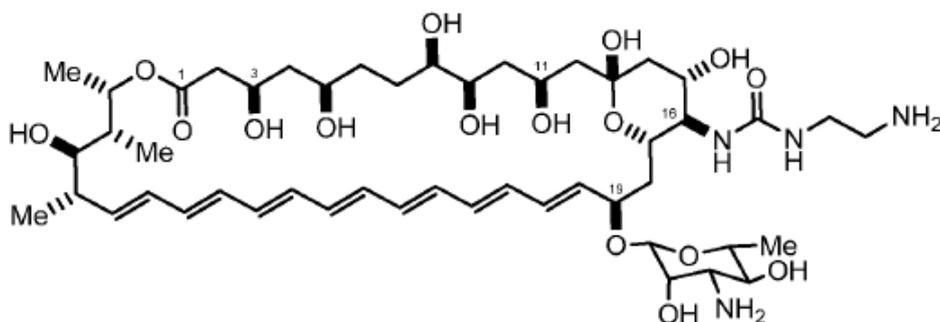
La invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Cualquier divulgación que se encuentre fuera del alcance de dichas reivindicaciones no es parte de la invención y solo tiene fines ilustrativos.

Un aspecto de la invención es AmBMU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



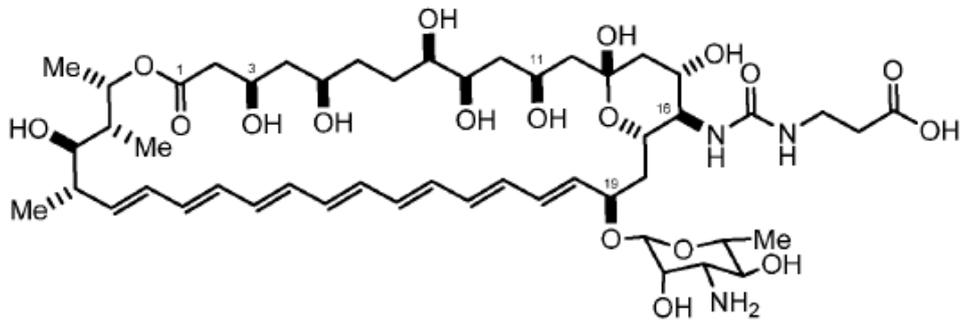
AmBMU.

20 Un aspecto de la invención es AmBAU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



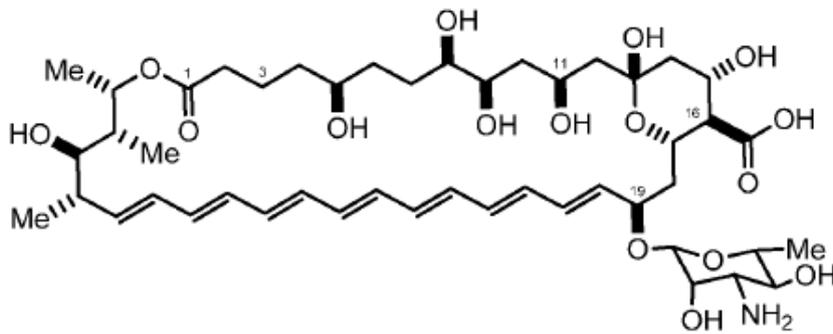
AmBAU.

Un aspecto de la invención es AmBCU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



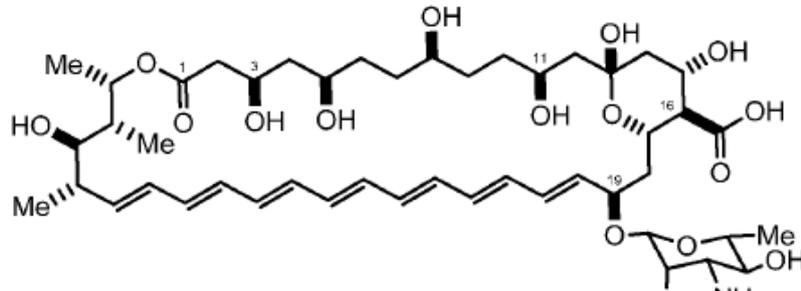
AmBCU.

Un aspecto de la divulgación es C3deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C3deOAmB.

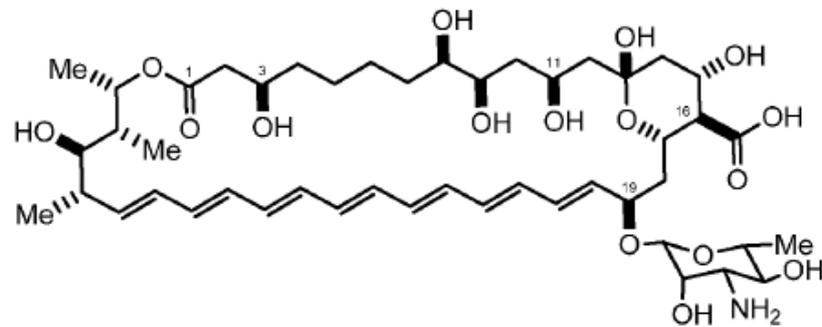
Un aspecto de la divulgación es C9deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C9deOAmB.

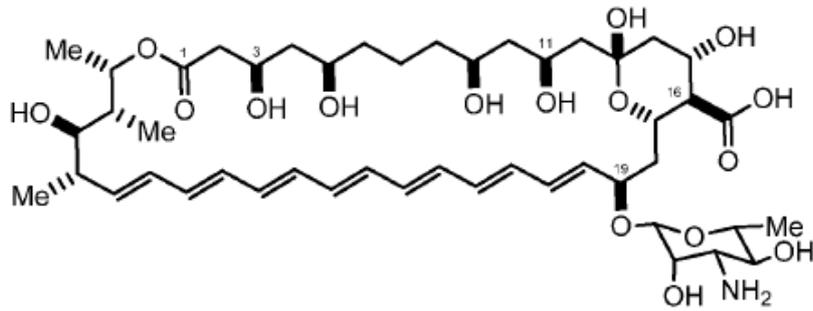
5

Un aspecto de la divulgación es C5deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



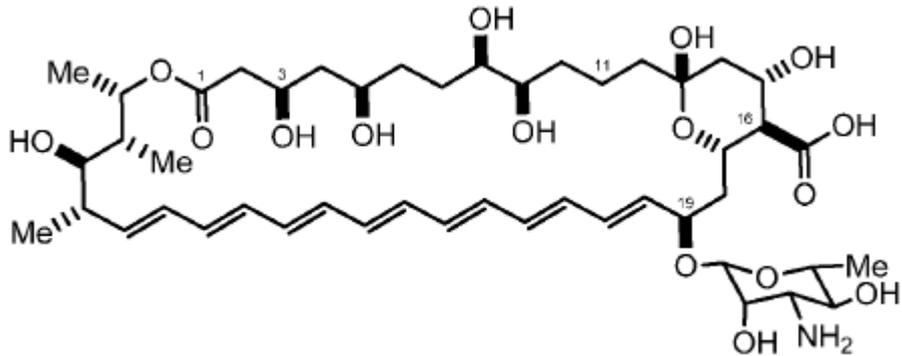
C5deOAmB.

Un aspecto de la divulgación es C8deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



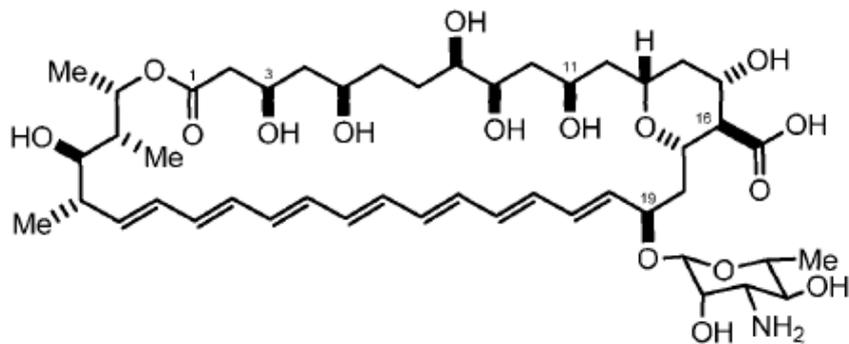
C8deOAmB.

Un aspecto de la divulgación es C11deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C11deOAmB.

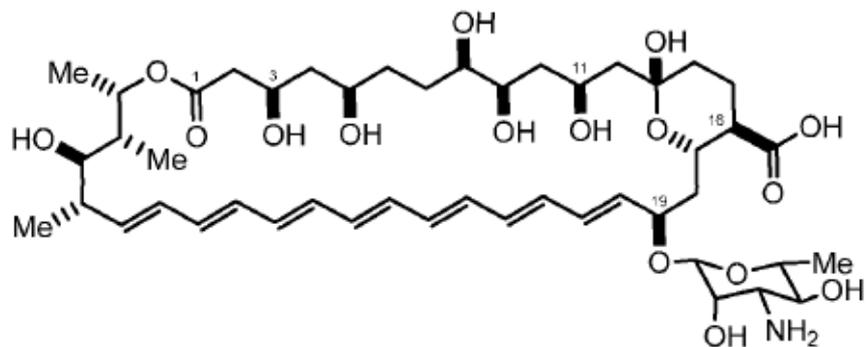
Un aspecto de la divulgación es C13deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C13deOAmB.

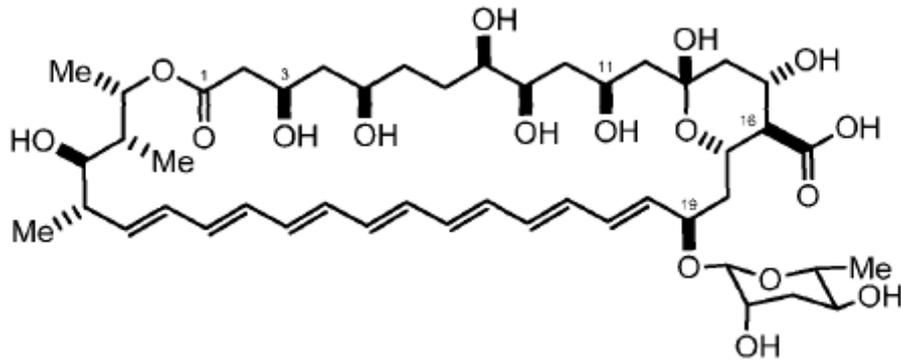
5

Un aspecto de la divulgación es C15deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



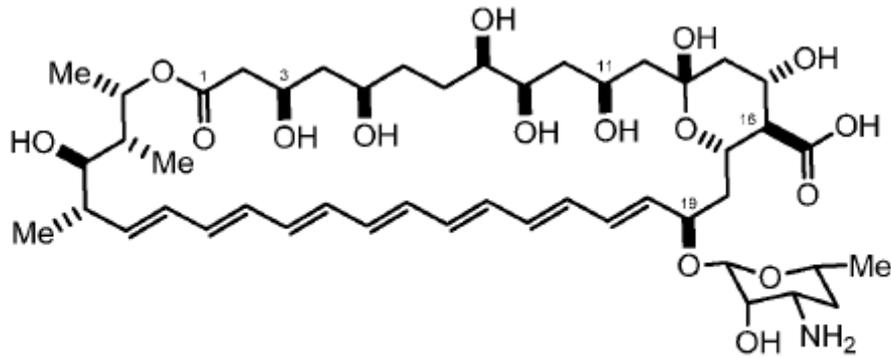
C15deOAmB.

Un aspecto de la divulgación es C3'deNH₂AmB (C3'deamino AmB; C3'deAAmB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C3'deNH₂AmB.

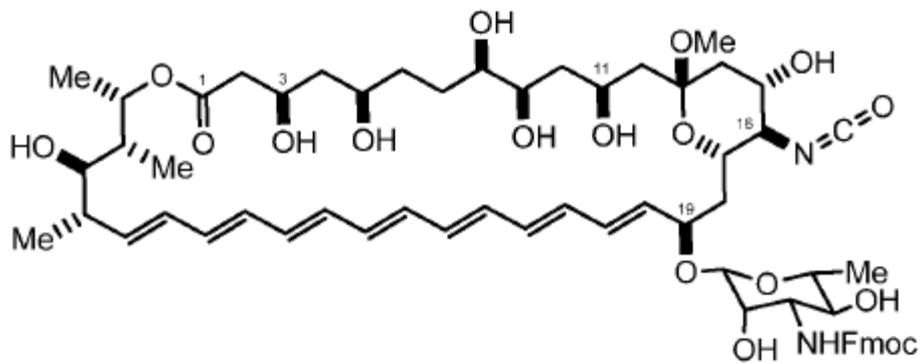
Un aspecto de la divulgación es C4'deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C4'deOAmB.

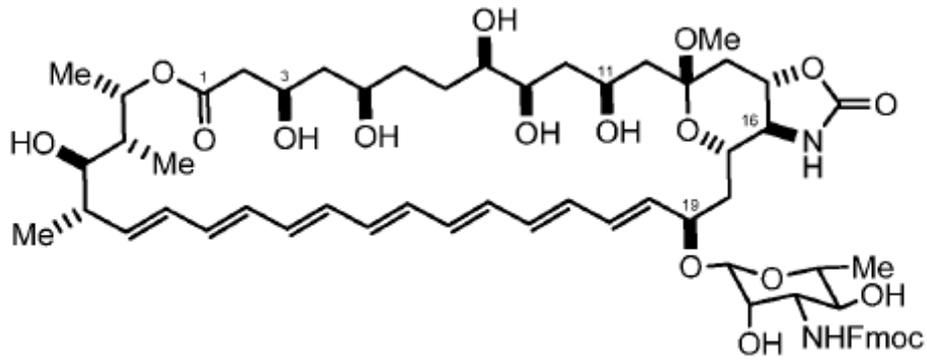
5

Un aspecto de la invención es el compuesto X



X.

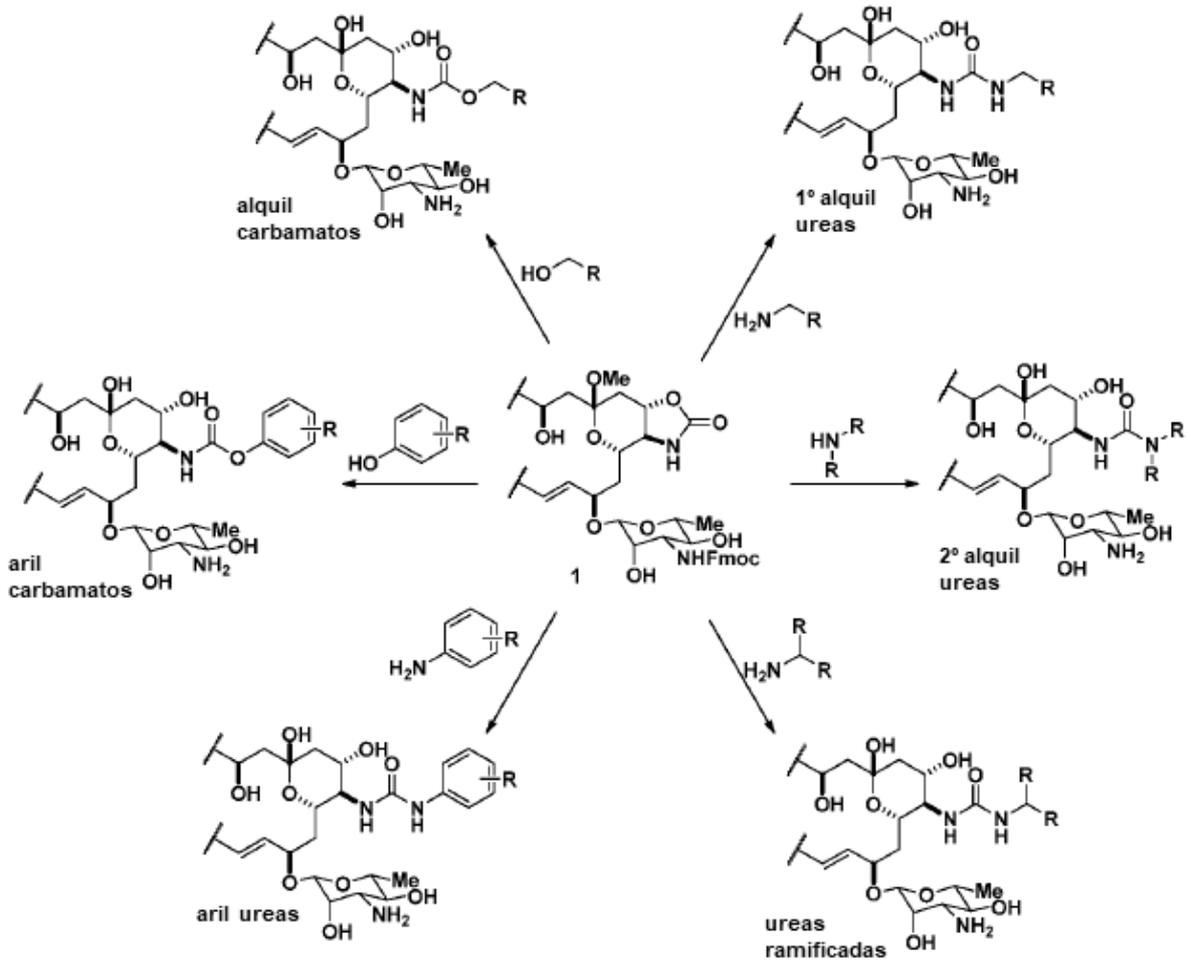
Un aspecto de la invención es el compuesto 1



1.

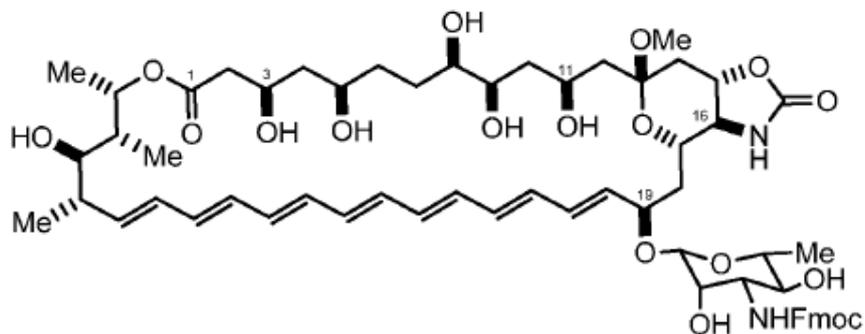
Un aspecto de la invención es un método de preparación del compuesto 1 como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.

5 Un aspecto de la invención es un método de preparación de un derivado de anfotericina B de urea C16 según una cualquiera de las seis transformaciones mostradas en el esquema 2:



Esquema 2

en el que 1 representa



1;

- 5 y cada R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo, amino, amido, azido, nitro, ciano, aminoalquilo y alcoxilo.
- Un aspecto de la invención es un método de preparación de AmBMU como se describe en la memoria descriptiva y los dibujos.
- 10 Un aspecto de la invención es un método de preparación de AmBAU como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la invención es un método de preparación de AmBCU como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C3deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- 15 Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C9deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C5deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- 20 Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C8deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C11deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C13deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- 25 Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C15deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C3'deNH₂AmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- 30 Un aspecto de la divulgación es un método de preparación de C4'deOAmB como se describe en la memoria descriptiva y en los dibujos.
- Un aspecto de la invención es un método de inhibición del crecimiento de un hongo, que comprende poner en contacto un hongo con una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en AmBMU, AmBAU, AmBCU y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 35 Un aspecto de la invención son los compuestos de la reivindicación 1 para uso en un método de tratamiento de una infección por hongos en un sujeto, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en AmBMU, AmBAU, AmBCU, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- En una realización, el compuesto se administra por vía oral o intravenosa.
- En una realización, el compuesto se administra por vía oral.
- En una realización, el compuesto se administra por vía intravenosa.
- 5 Un aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en AmBMU, AmBAU, AmBCU y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y un portador farmacéuticamente aceptable.
- En una realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral o intravenosa.
- En una realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.
- En una realización, la composición farmacéutica es una forma de dosificación intravenosa.
- 10 Breve descripción de los dibujos
- La figura 1 representa fórmulas estructurales de AmB y ciertos derivados de las mismas.
- La figura 2 representa una serie de esquemas de síntesis de preparación de derivados de C16 amino AmB haciendo reaccionar urea 1 con cualquiera de una amplia gama de heteroátomos nucleófilos.
- 15 La figura 3A representa un análisis retrosintético de AmB basado en una estrategia de acoplamiento cruzado iterativo usando cuatro bloques de construcción, BB1, BB2, BB3, y BB4.
- La figura 3B representa un esquema para el análisis retrosintético de BB1 en dos fragmentos más pequeños.
- La figura 4A representa un esquema para la hidrobioración estereoselectiva de BB1 para instalar el estereocentro C11.
- La figura 4B representa un esquema para la hidrobioración de C9-deoxy BB1 que da como resultado una mezcla de diastereómeros en C11.
- 20 La figura 5 representa una síntesis genérica de C5deOAmb usando una estrategia degradativa.
- La figura 6 representa la síntesis total de AmB mediante acoplamiento cruzado iterativo.
- La figura 7A representa un análisis retrosintético de C5deOAmb que conduce a cuatro bloques de construcción, BB1, BB2, BB3 y BB4.
- La figura 7B representa un esquema para el análisis retrosintético de C5deOBB1 en dos fragmentos más pequeños.
- 25 La figura 8A representa un análisis retrosintético de C8deOAmb que conduce a cuatro bloques de construcción, BB1, BB2, BB3 y BB4.
- La figura 8B representa un esquema para el análisis retrosintético de C8deOBB1 basado en la reducción de 47.
- La figura 9A representa un análisis retrosintético de C9deOAmb que conduce a cuatro bloques de construcción, BB1, BB2, BB3 y BB4.
- 30 La figura 9B representa un esquema para el análisis retrosintético de C9deOBB1 en dos fragmentos más pequeños.
- La figura 10A representa un análisis retrosintético de C11deOAmb que conduce a cuatro bloques de construcción, BB1, BB2, BB3 y BB4.
- La figura 10B representa un esquema para el análisis retrosintético de C11deOBB1 en dos fragmentos más pequeños.
- La figura 11 representa una estrategia degradativa para sintetizar C13deOAmb.
- 35 La figura 12 representa una estrategia iterativa basada en el acoplamiento cruzado para la síntesis de C15deOAmb.
- La figura 13 representa una estrategia de acilación selectiva para la síntesis de C15deOAmb.
- La figura 14 representa un esquema para la síntesis de C3'-deamino AmB (C3'deAAmb) usando una estrategia de glucosilación híbrida.
- La figura 15 representa un esquema para la síntesis de C4'deOAmb a través de una estrategia de glucosilación híbrida.
- 40 La figura 16 representa el esquema 3, un esquema para esfuerzos sintéticos hacia C3-deoxy AmB (C3deOAmb).

La figura 17 representa el esquema 4, un esquema para la síntesis de la mitad izquierda de BB1 y el acoplamiento eficiente de BB1 a BB2.

La figura 18 representa el esquema 5, un esquema para la síntesis de C9-deoxy AmB que contiene estados de oxidación y estereoquímica apropiados en cada carbono.

- 5 La figura 19 representa el esquema 6 según el ejemplo 1.
 La figura 20 representa el esquema 7 según el ejemplo 2.
 La figura 21 representa el esquema 8 según el ejemplo 2.
 La figura 22 representa el esquema 9 según el ejemplo 2.
 La figura 23 representa el esquema 10 según el ejemplo 2.
- 10 La figura 24 representa el esquema 11 según el ejemplo 2.
 La figura 25 representa el esquema 12 según el ejemplo 2.
 La figura 26 representa el esquema 14 según el ejemplo 3.
 La figura 27 representa el esquema 15 según el ejemplo 4.
 La figura 28 representa el esquema 16 según el ejemplo 4.
- 15 La figura 29 representa el esquema 17 según el ejemplo 5.
 La figura 30 representa el esquema 18 según el ejemplo 5.
 La figura 31 representa el esquema 20 según el ejemplo 6.
 La figura 32 representa el esquema 21 según el ejemplo 7.
 La figura 33 representa el esquema 22 según el ejemplo 8.
- 20 La figura 34 representa el esquema 23 según el ejemplo 8.
 La figura 35 representa el esquema 24 según el ejemplo 8.
 La figura 36 representa el esquema 25 según el ejemplo 9.
 La figura 37 representa el esquema 26 según el ejemplo 10.
 La figura 38 representa el esquema 27 según el ejemplo 11.
- 25 La figura 39 es un grupo de tres gráficos que representan la carga fúngica renal (unidades formadoras de colonias, cfu) en ratones neutropénicos inoculados por vía intravenosa con *C. albicans* y luego tratados dos horas después con una única dosis intraperitoneal de control del vehículo, AmB, AmBMU o AmBAU. Figura 39A, 1 mg/kg de AmB, AmBMU o AmBAU. Figura 39B, 4 mg/kg de AmB, AmBMU o AmBAU. Figura 39C, 16 mg/kg de AmB, AmBMU o AmBAU.
- 30 La figura 40 es un gráfico que representa la letalidad en ratones sanos de una sola administración intravenosa en las dosis indicadas de AmB, AmBMU o AmBAU.

Descripción detallada

- La falta de comprensión de los mecanismos por los que la AmB es tóxica para levaduras y células humanas ha impedido hasta ahora el desarrollo racional de un derivado clínicamente exitoso. El mecanismo de acción aceptado desde hace mucho tiempo de AmB ha sido la formación de canales iónicos dentro de la membrana celular que conduce a la disrupción del gradiente electroquímico y finalmente a la muerte celular.^[2d, 9] Este modelo sugiere que el desarrollo de un derivado menos tóxico requiere la formación selectiva del canal iónico en levadura frente a células humanas.^[10]
- 35 Contrario a este modelo de larga duración, nuestros investigadores descubrieron recientemente que el principal mecanismo de acción de AmB no es la formación de canales iónicos, sino la unión simple al ergosterol.^[11] Gray, KC et al., Proc Natl Acad Sci USA 109:2234 (2012). Las células de levadura y humanas poseen diferentes esteroides, ergosterol y colesterol, respectivamente. Por lo tanto, el nuevo modelo sugiere una hoja de ruta más simple y más accionable para un índice terapéutico mejorado; esto es, un derivado de AmB menos tóxico retendría una potente capacidad de unión al ergosterol, pero carecería de la capacidad de unir el colesterol. Recientemente nuestros investigadores informaron que la eliminación del grupo hidroxilo C2' del azúcar micosamina produjo un derivado, C2'deOAmB (Figura 1), que sorprendentemente retiene la capacidad de unión al ergosterol, pero no muestra unión al
- 40 colesterol. Wilcock, BC et al., J Am Chem Soc 135:8488 (2013). De acuerdo con la hipótesis preferencial de unión al
- 45

esterol, los estudios in vitro demostraron que C2'deOAmB es tóxico para las levaduras, pero no para las células humanas.

5 Para explicar por qué la eliminación del alcohol C2' da como resultado la pérdida de la capacidad de unión al colesterol, mientras se mantiene la unión eficaz al ergosterol, se planteó la hipótesis de que la estructura de AmB existe en una conformación de estado fundamental capaz de unir ambos esteroides. La eliminación del alcohol C2' potencialmente da como resultado un cambio conformacional de la estructura de AmB que retiene la capacidad de unión al ergosterol, pero es incapaz de unirse al colesterol. Una molécula genérica es capaz de unirse a dos ligandos diferentes en un sitio de unión común. La modificación en un sitio distal al bolsillo de unión altera la conformación del sitio de unión. Este principio de modificación alostérica provoca la unión preferencial de un ligando sobre el otro. Hasta donde se sabe, tales efectos alostéricos selectivos de ligandos no se han observado previamente en interacciones molécula pequeña-molécula pequeña. Alentadoramente, se han observado modificaciones alostéricas selectivas de ligandos en proteínas que se unen a múltiples ligandos en un sitio de unión común.^[13] De este modo, se planteó la hipótesis de que la eliminación del alcohol C2' modifica alostéricamente el bolsillo de unión al esteroide, lo que explica la disminución de la capacidad de unión al colesterol.

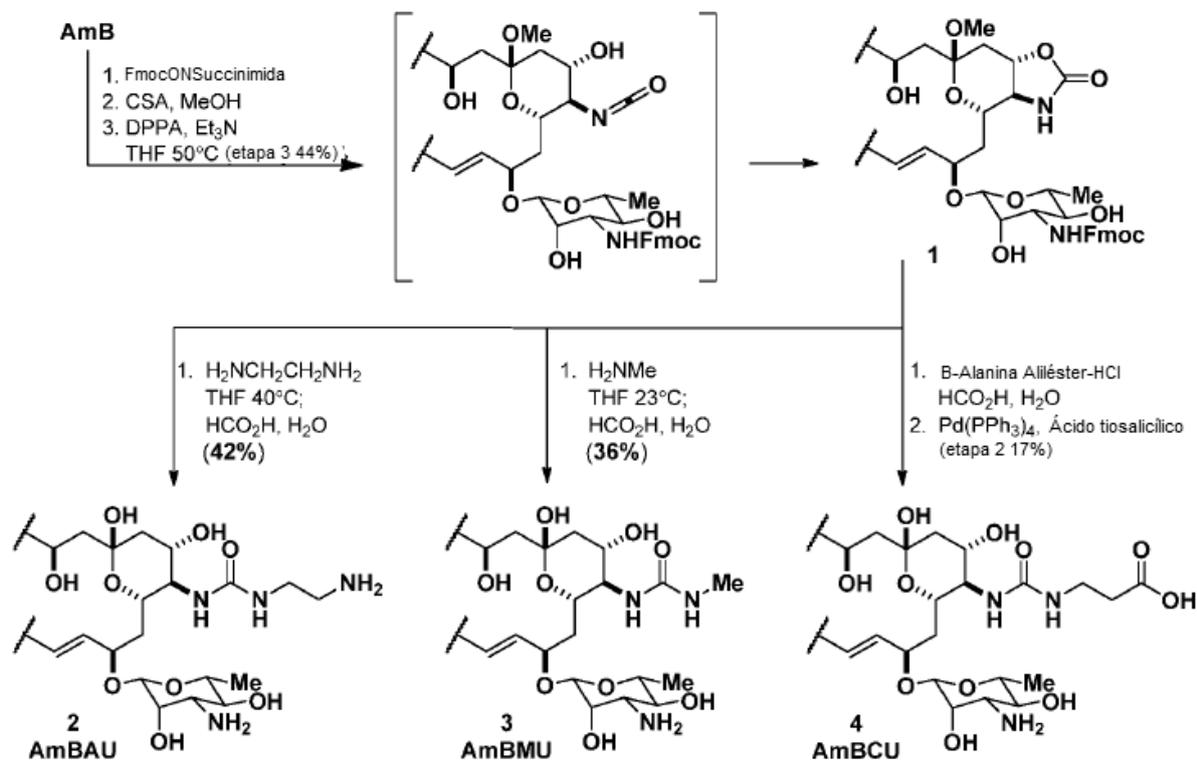
15 20 25 30 Interesantemente, notamos en una estructura cristalina de rayos X previamente obtenida de N-yodoacil AmB un enlace de hidrógeno puenteado con agua prominente que une el alcohol C2' con el hemicetal C13.^[14] Se reconoce que si dicho enlace de hidrógeno puenteado ayudara a rigidizar la conformación del estado base de AmB, se seguiría que la eliminación del alcohol C2' anula esta interacción y potencialmente permite la adopción de un conformador alternativo de estado fundamental con afinidades alteradas por colesterol y ergosterol. El interés por esta capacidad de la estructura cristalina para potencialmente racionalizar las observaciones con C2'deOAmB, se plantea la hipótesis de que esta estructura cristalina puede representar la conformación del estado fundamental de AmB, que es capaz de unirse tanto al ergosterol como al colesterol. Siguiendo esta lógica, se propone que la alteración o eliminación de cualquier otra característica rigidizante observada en la estructura cristalina podría permitir de forma similar el acceso a conformaciones de estado fundamental alternativas y, por consiguiente, alterar el perfil de unión a esteroides AmB. Guiada por esta lógica, la inspección cuidadosa de la estructura cristalina de rayos X reveló tres características adicionales de rigidización intramolecular con el potencial de estabilizar el estado fundamental de AmB: 1) un puente de sal entre el carboxilato C41 y el amonio C3', 2) una red de enlaces de 1,3, 5 hidrógeno entre C1 carbonilo O, alcoholes C3 y C5, y 3) una red de enlaces de 1,3,5 hidrógeno entre los alcoholes C9, C11 y C13. De este modo, se decide interrogar sistemáticamente las consecuencias de perturbar cada una de estas características de estabilización intramolecular para probar la validez del modelo de modificación alostérica como una nueva forma de acceder racionalmente a los derivados de AmB con un índice terapéutico mejorado.

Nuevo sitio alostérico #1: Carboxilato de C41-C3

35 40 La interacción del puente de sal es la característica energéticamente más fuerte de las características rigidizantes propuestas. De este modo, la modificación sistemática del grupo unido al carbono C16 se seleccionó como la primera serie de derivados para sondear adicionalmente este modelo de modificación alostérica. Se han informado múltiples derivados de AmB que modifican el carboxilato de C41, incluyendo ésteres y amidas, entre otros.^[10c, 10e, 15] Sin embargo, todos los derivados de AmB anteriores mantienen un átomo de carbono unido al carbono C16. Se plantea la hipótesis que agregar un heteroátomo al carbono C16 tendría un gran impacto en la interacción del puente salino. Por lo tanto, buscamos una estrategia de síntesis quimioselectiva eficiente para obtener acceso a dicha derivada. Para complicar tal objetivo, AmB posee una gran variedad de grupos funcionales complejos y sensibles, lo que dificulta la síntesis directa de derivados.

De acuerdo con la invención, descubrimos que una corta secuencia de tres etapas de protección Fmoc, formación de metil cetal y reordenamiento de Curtius, promovida por difenil fosforilada, proporciona un isocianato intermedio que queda atrapado intramolecularmente para generar oxazolidinona 1 (Esquema 1).^[16]

Esquema 1: Síntesis de derivados C16 AmB

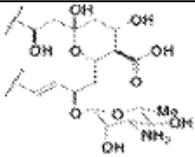
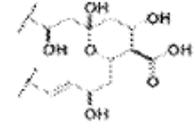
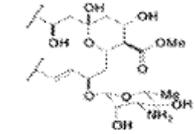
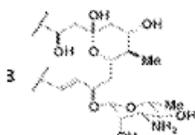
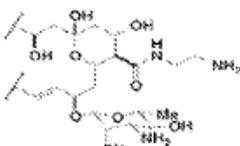
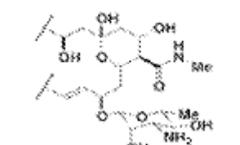
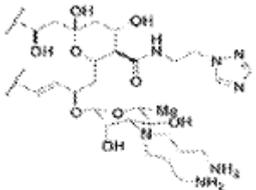
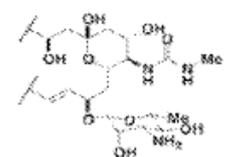
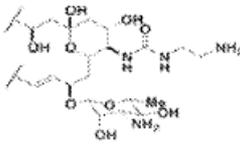


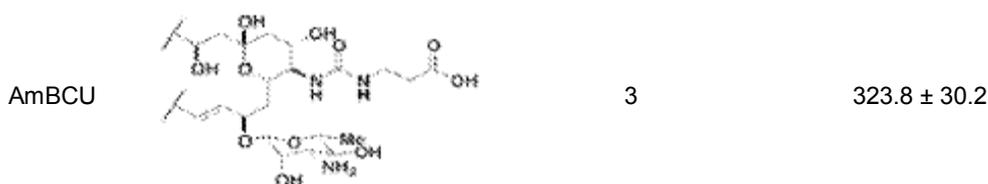
Esta secuencia fácil genera rápidamente cantidades de gramos de intermedio versátil 1 de una manera quimioselectiva de AmB. La interceptación de 1 con una variedad de nucleófilos de amina abre eficientemente la oxazolidinona al tiempo que escinde concomitantemente el grupo protector de Fmoc. Por ejemplo, la exposición de 1 a etilendiamina, seguida de hidrólisis de metilcetal en agua ácida, genera aminoetilurea (AmBAU) 2 con un rendimiento del 42%.^[17] De forma similar, usando metilamina accede a metilurea (AmBMU) 3 con un 36% de rendimiento desde 1. La exposición de 1 a β-alanina alilester seguida de la eliminación de alilo con Pd(PPh₃)₄ y el ácido tiosalicílico produce etilcarboxilato urea (AmBCU) 4. Esta versátil estrategia de síntesis permite el acceso eficiente a una variedad diversa de derivados de urea AmB y es capaz de generar grandes cantidades de derivados de urea debido a su eficiencia de síntesis.

Con acceso eficiente a este nuevo quimotipo de AmB, se compararon las ureas 2-4 con AmB y una gama de derivados de AmB previamente informados en un cribado de toxicidad de células humanas y antifúngicas in vitro. La toxicidad de la levadura se midió con ensayos de microdilución en caldo (MIC) contra *Saccharomyces cerevisiae*. La toxicidad de las células humanas se estudió determinando la cantidad de compuesto requerida para causar un 90% de hemólisis de eritrocitos humanos (EH₉₀). Estos resultados se resumen en la tabla 1. La anfotericina B inhibe el crecimiento de *S. cerevisiae* a 0.5 μM mientras que el 90% de la lisis de los glóbulos rojos se produce a solo 10.4 μM. La eliminación de micosamina (AmdeB) anula por completo la actividad de destrucción de células en ensayos de ambas levaduras y células humanas.^[15e, 18] La esterificación de metilo (AmBME) conserva actividad antifúngica a 0.25 μM frente a *S. cerevisiae*, mientras que disminuye la concentración de hemólisis a un tercio del visto con AmB. C41MetilAmB muestra, similar a AmBME, una MIC de 0.5 μM mientras causa hemólisis a 22.0 μM.^[15e, 18] Como se observó previamente, la amidación simple para formar el derivado amino amida de AmB, AmBMA o metilamida AmBMA aumentó la potencia contra la levadura a 0.03 μM y 0.25 μM respectivamente. La actividad de hemólisis se mantuvo similar a AmBME y C41MeAmB. Se ha demostrado anteriormente que el derivado de amida bis-amino alquilado AmBNR₂ mejora moderadamente el índice terapéutico.^[19] De acuerdo con el precedente, AmBNR₂ muestra una mayor actividad antifúngica en comparación con AmB, mientras que requiere concentraciones elevadas para causar hemólisis a 48.5 μM.

Tabla 1: Actividad biológica in vitro de derivados de AmB

Nombre	Compuesto	MIC (μM) <i>S.cerevisiae</i>	EH90 ((μM) glóbulos rojos)
--------	-----------	------------------------------	----------------------------

AmB		0.5	10.37 ± 1.17
AmdeB		>500	>500
AmBME		0,25	30.67 ± 5.38
C41MeAmB		0.5	22.03 ± 6.26
AmBAA		0.03	33,96 ± 8.85
AmBMA		0.25	15.32 ± 3.39
AmBNH ₂		0.25	48.5 ± 8,7
AmBMU		0.25	>500
AmBAU		0.125	>500



Los derivados 2-4 de urea mantienen una potente actividad antifúngica que varía desde 0.125 μM a 3 μM frente a *S. cerevisiae*. Sorprendentemente, 2-4 poseían una toxicidad disminuida drásticamente hacia los glóbulos rojos. AmBMU y AmBAU no alcanzaron un EH_{90} incluso a 500 μM , mayor que 45x que se observó con AmB. AmBCU requirió 324 μM para causar un 90% de hemólisis en los glóbulos rojos, más de 30 veces requerido por AmB. Alentados por este cribado de índice terapéutico inicial, la serie de urea se probó adicionalmente contra la línea de células fúngicas clínicamente relevante *Candida albicans*. *C. albicans* es la infección por hongos humana más común. La AmB inhibe la levadura cultivada de *C. albicans* a 0.25 μM . De forma similar a la tendencia observada con *S. cerevisiae*, la potencia de los derivados de urea 3-5 aumentó con el aumento de la cantidad de carácter catiónico. AmBAU, AmBMU y AmBCU requieren 0.25, 0.5 y 1 μM respectivamente (Tabla 2).

Tabla 2: Actividad antifúngica in vitro de derivados de urea AmB contra *C. albicans*

Compuesto	AmB	AmBMU	AmBAU	AmBCU
MIC (μM)	0.25	0.5	0.25	1

Siguiendo el modelo de modificación alostérica, se plantea la hipótesis que las ureas 2-4 mantienen una potente capacidad de unión al ergosterol, pero han perdido la capacidad de unir el colesterol. Para probar esta hipótesis, actualmente se está llevando a cabo un ensayo de RMN en estado sólido para determinar las constantes de unión de AmBMU, como representante de la nueva clase de urea, tanto a ergosterol como a colesterol.

La estrategia presentada anteriormente se puede usar para acceder a una amplia variedad de derivados de AmB con una amina añadida a la posición C16. La apertura de la oxazolidinona 1 con una variedad de nucleófilos (por ejemplo, aminas, alcoholes y fenoles) podría acceder eficazmente a una amplia gama de derivados de urea o carbamato. Un pequeño subconjunto de los posibles derivados accesibles se describe en el esquema 2 (Figura 2). La oxazolidinona 1 podría ser interceptada con aminas primarias para generar ureas primarias, aminas secundarias para generar ureas secundarias y aminas primarias con ramificación alfa para crear ureas con estereoquímica introducida en la posición alfa. Además, la oxazolidinona 1 podría abrirse con anilinas para crear aril ureas, fenoles para crear aril carbamatos o alcoholes para generar alquil carbamatos.

Los ejemplos de aminas incluyen, sin limitación, 1-(1-naftil)etilamina; 1-(2-naftil)etilamina; 1-(4-bromofenil)etilamina; 1,1-difenil-2-aminopropano; 1,2,2-trifeniletilamina; 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina; 1,2-Bis(2-hidroxifenil)etilendiamina; 1-amino-2-benciloxiciclopentano; 1-aminoindano; 1-bencil-2,2-difeniletilamina; 1-ciclopropiletilamina; 1-fenilbutilamina; 2-(3-cloro-2,2-dimetil-propionilamino)-3-metilbutanol; 2-(dibencilamino)propionaldehído; 2,2-dimetil-5-metilamino-4-fenil-1,3-dioxano; 2-amino-1-fluoro-4-metil-1,1-difenilpentano; 2-amino-3,3-dimetil-1,1-difenilbutano; 2-amino-3-metilbutano; 2-amino-4-metil-1,1-difenilpentano; 2-aminoheptano; 2-aminohexano; 2-aminononano; 2-aminooctano; 2-cloro-6-fluorobencilamina; 2-metoxi- α -metilbencilamina; 2-metil-1-butilamina; 2-metilbutilamina; 3,3-dimetil-2-butilamina; 3,4-dimetoxi- α -metilbencilamina; ácido 3-amino-2-(hidroximetil)propiónico; 3-bromo- α -metilbencilamina; 3-cloro- α -metilbencilamina; 4-cloro- α -metilbencilamina; 4-ciclohexeno-1,2-diamina; 4-fluoro- α -metilbencilamina; 4-metoxi- α -metilbencilamina; 7-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol; Bis[1-feniletil]amina; bornilamina; clorhidrato de cis-2-aminociclopentanol; cis-mirtanilamina; cis-N-Boc-2-aminociclopentanol; isopinocamefilamina; acetal de etileno de L-allisina; sal de p-toluenosulfonato de 3-aminobutirato de metilo; N, N-dimetil-1,1'-binaftildiamina; N, N-dimetil-1-(1-naftil)etilamina; N, N-dimetil-1-feniletilamina; N, α -dimetilbencilamina; N-alil- α -metilbencilamina; N-bencil- α -metilbencilamina; sec-butilamina; trans-2-(aminometil) ciclohexanol; clorhidrato de trans-2-amino-1,2-dihidro-1-naftol; trans-2-benciloxiciclohexilamina; α , 4-dimetilbencilamina; α -etilbencilamina; α -metilbencilamina; y β -metilfenetilamina.

Nuevo sitio alostérico # 2: C1 Carbonil O, Red de enlace de hidrógeno y alcohol C3 y C5

Habiendo desarrollado notablemente un segundo conjunto de derivados que soportan el modelo de modificación alostérica como guía para desarrollar derivados de AmB menos tóxicos, se diseñaron los marcos de enlaces de hidrógeno de polirol. Idealmente, la eliminación simple del alcohol ya sea C3 o C11 aboliría por completo la red de enlaces de hidrógeno extendida observada. Una síntesis degradativa quimioselectiva de cualquier derivado desoxigenado es una tarea sintética desafiante ya que la selección quimioselectiva de uno de los nueve alcoholes secundarios presentes en la estructura de AmB no es trivial. Un subproducto de la reacción insinuó que el alcohol C3

podría potencialmente ser objetivo quimioselectivamente debido a su posición beta al carbonilo C1. Alentados por este resultado preliminar, se buscó la síntesis de C3desoxiAmB.

5 Se generó rápidamente un intermedio apropiado totalmente protegido a partir de AmB (Esquema 3, Figura 16). Esta secuencia implicaba la protección de Alloc de la amina, la formación de ρ -metoxifenilacetil C3/C5 y C9/C11, la silylación de TES de los alcoholes restantes y, finalmente, la formación de TMSE del carboxilato C16 para formar el intermedio 5 totalmente protegido. La exposición de 5 a NaHMDS en las bajas temperaturas eliminan suavemente el alcohol C3, generando una α - β lactona insaturada. La reducción de Stryker de este intermedio redujo eficientemente la insaturación produciendo 6, dejando solo una secuencia de desprotección para generar C3deOAmB. La exposición de 6 a HF eliminó limpiamente los grupos de TES, seguido de la eliminación de TMSE promovido por TBAF. La hidrólisis de metil cetal y PMP cetal se logró concomitantemente en condiciones ácidas con HCl. Actualmente se están realizando esfuerzos para lograr la desprotección Alloc final de 7 y sintetizar C3deOAmB.

Nuevo sitio alostérico # 3: Red de enlace de hidrógeno C9, C11, C13

15 Aunque se puede acceder a múltiples derivados de AmB usando la degradación del producto natural, muchos derivados no son fácilmente accesibles desde esta plataforma. Una síntesis total eficiente y flexible complementaría la síntesis degradativa como una plataforma para acceder a los derivados de AmB.^[20] Por ejemplo, la síntesis total es una estrategia capaz de generar deoxy AmB ya sea C9 o C11 para sondear el sitio final propuesto de modificación alostérica. Con este objetivo en mente, se desarrolló una estrategia de síntesis total basada en la plataforma iterativa de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura (ICC), eficiente y flexible.^[21] Como se muestra en la figura 3A, AmB se divide retrosintéticamente en cuatro bloques de construcción (BB1-4). Usando solo el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura de forma iterativa se pretende formar enlaces entre los bloques de construcción 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4. Posteriormente, la macrolactonación y la desprotección global completarían la síntesis total. Usando esta estrategia, la síntesis de C11 deoxy AmB podría lograrse simplemente sustituyendo BB1 con C11 deoxy BB1, dejando el resto de la síntesis sin cambios.

25 Para lograr esta tarea de síntesis desafiante, la síntesis de BB1 preferiblemente será eficiente, escalable y capaz de almacenamiento a largo plazo. Como se muestra en la figura 3B, se planea generar BB1 protegido (9) uniendo los fragmentos 10 y 11. La hidrobioración de 9 con 9BBN-borano lo prepara para el acoplamiento de Suzuki con BB2. Se han realizado dos contribuciones clave a este esfuerzo de síntesis total. Primero, se diseñó una ruta escalable al fragmento clave 10. Luego, una vez completada la síntesis de BB1, se investigó el acoplamiento cruzado de BB1 a BB2 en un sistema modelo.

30 Tres aspectos de la síntesis inicial de 10 provocan la mejora.^[22] La ruta existente prosiguió con un rendimiento global del 3%, requirió el uso a gran escala de reactivos tóxicos y procedió a través de productos intermedios no susceptibles de almacenamiento a largo plazo. Se desarrolló una síntesis de 2^a generación de 10 (Esquema 4, Figura 17) para abordar estos problemas. La combinación de dieno de Chan y cinamaldehído en presencia de un complejo de titanio/BINOL provocó una reacción aldólica extendida enantioselectiva.^[23] Luego, una secuencia de reducción de syn, cetalación y ozonólisis generó el aldehído 10 deseado con un rendimiento global del 40% a partir de 12. Esta síntesis elimina múltiples etapas, al tiempo que evita los productos químicos tóxicos no deseados. El precursor de estireno a 10 demostró ser altamente cristalino. Esta propiedad resultó ventajosa, ya que podría almacenarse durante largos períodos de tiempo sin descomposición.

40 Con un acceso eficiente a 10 establecido, la combinación con el β -ceto fosfonato 11 seguido de una secuencia de 5 etapas produjo el borano 14. Con 14 en cuestión, se seleccionó un acoplamiento cruzado reproducible con BB2. Se predijo que esta transformación sería la más difícil en la secuencia ICC ya que es el único acoplamiento cruzado sp²-sp³. En condiciones anhidras, no observamos ningún acoplamiento productivo entre 14 y BB2 sustituto 15, en el que el azúcar se imita con un grupo MOM. Sin embargo, la adición de 3 equivalentes de agua, equimolares a la base, promovió la formación del enlace deseado. El MIDA boronato en BB2 es estable a estas condiciones de reacción semiacuosas. Estas condiciones se tradujeron en el acoplamiento de BB1 con el BB2 glicosilado con un rendimiento del 60-70%. Los esfuerzos actuales se centran en completar la secuencia ICC, la macrolactonación y la desprotección.

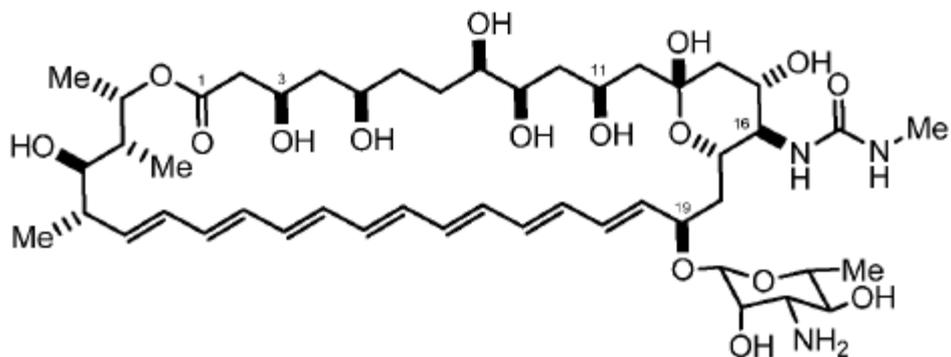
50 La síntesis derivativa de AmB usando la estrategia ICC implica solo un simple intercambio de uno de los bloques de construcción para un bloque de construcción desoxigenado apropiado. Como una demostración de esta flexibilidad inherente, se han realizado esfuerzos para la síntesis de C9 deoxy BB1. La instalación del estereocentro C11 para BB1 14 se logra a través de una hidrobioración estereoselectiva de 9BBN que avanza a través de un estado de transición similar a una silla que da como resultado solo un resultado estereoquímico observado (Figura 4A). Si el alcohol C9 no está presente, es imposible un estado de transición similar a una silla. Por lo tanto, la hidrobioración daría como resultado una mezcla de diastereómeros. Para superar esta limitación, el 9-deoxy BB1 se ensambló estereoselectivamente de forma lineal comenzando con un MIDA boronato. Esta ruta aprovecha la capacidad de los MIDA boronatos para resistir una variedad de transformaciones de síntesis comunes.^[24]

Partiendo de alil MIDA boronato 17, una corta secuencia de ozonólisis, alilación de Brown, protección TBS e hidrobioración/oxidación dio como resultado el aldehído 18 (Esquema 5, Figura 18). Durante esta secuencia inicial, se descubrió que un blanqueador, en lugar del peróxido de hidrógeno/hidróxido de sodio típico, el tratamiento oxidativo del producto de alilación de Brown inicial oxidaba eficazmente el enlace carbono-boro sin descomposición del MIDA

boronato. La exposición de 18 a dimetil metil fosfonato litiado, seguida de oxidación de Dess-Martin, produjo la β -ceto fosfonato 19. Demostrando la naturaleza convergente de la estrategia de síntesis BB1, la combinación de 19 con 10, el mismo aldehído usado para BB1 completamente oxidado, en un acoplamiento de Horner-Wadsworth-Emmons proporcionó el éster α - β insaturado 20. La reducción del carbonilo con el catalizador (R)-CBS, seguido de la hidrogenación catalítica, produjo 21. Este intermedio C9 deoxy BB1 contiene la estructura de carbono completo en el estado de oxidación correcto con toda la estereoquímica preinstalada. Solo se requiere una protección TBS para realizar un análogo C9 deoxy BB1 listo para la desprotección MIDA boronato y el acoplamiento con BB2.

Compuestos de la invención

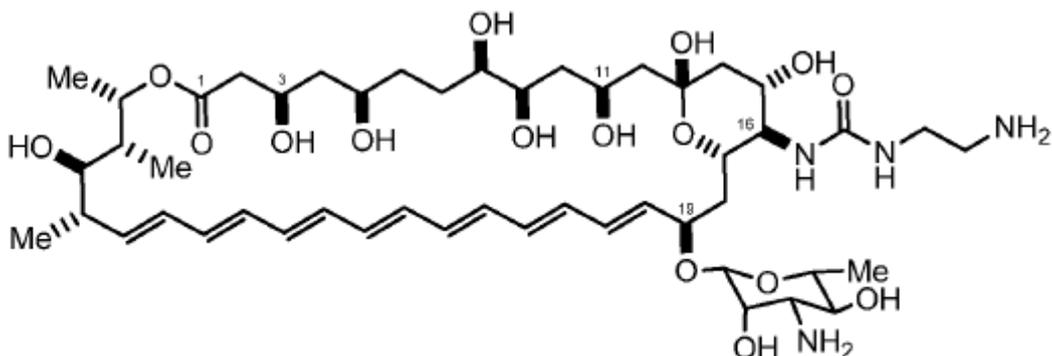
Un aspecto de la invención es AmBMU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



AmBMU.

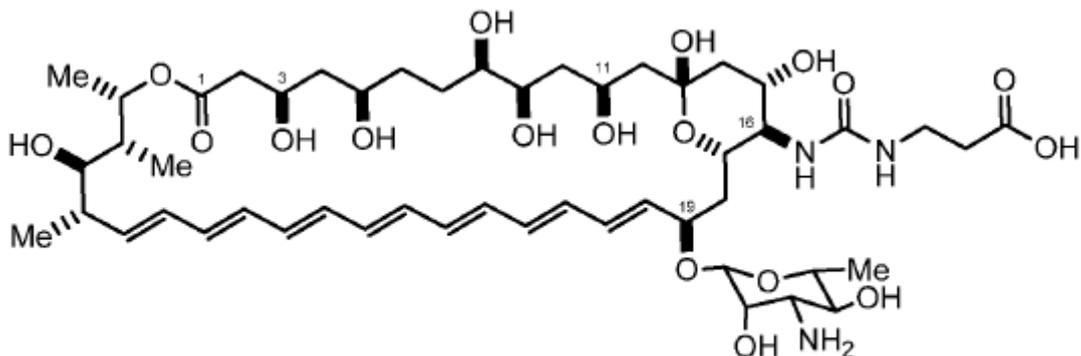
10

Un aspecto de la invención es AmBAU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



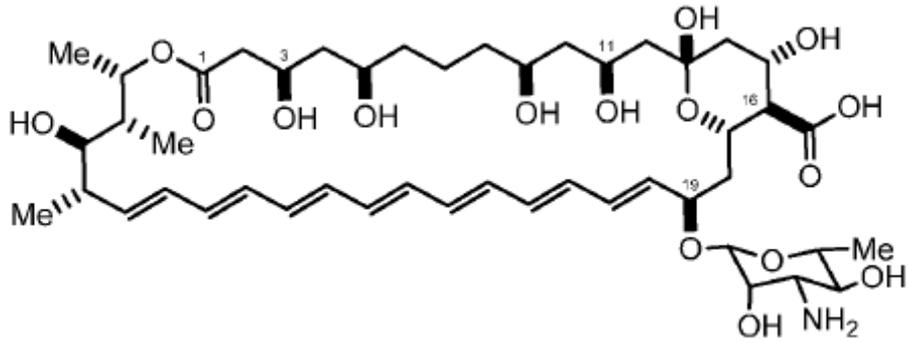
AmBAU.

Un aspecto de la invención es AmBCU o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



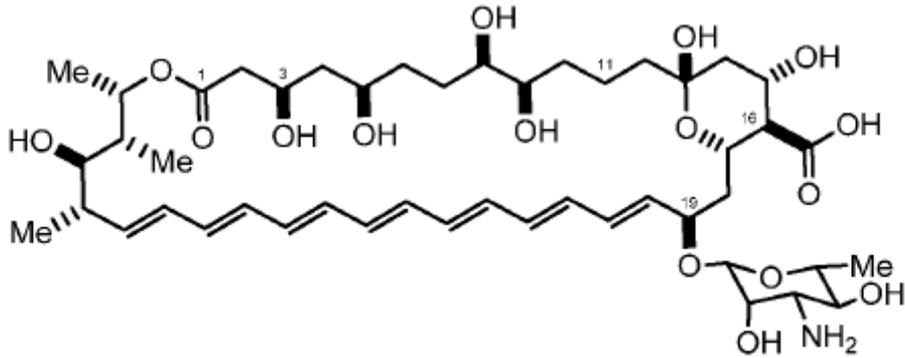
AmBCU.

15 Un aspecto de la divulgación es C3deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



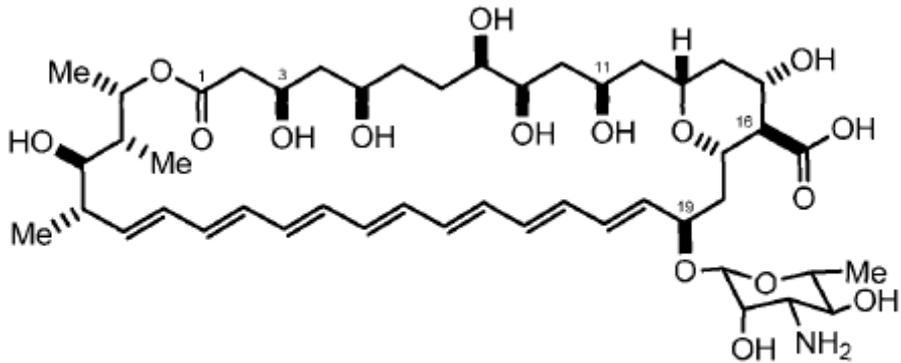
C8deOAmB.

Un aspecto de la invención es C11deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C11deOAmB.

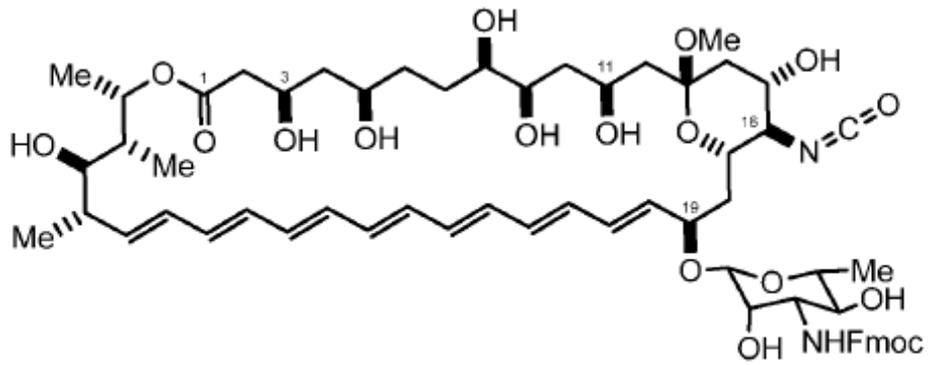
Un aspecto de la divulgación es C13deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



C13deOAmB.

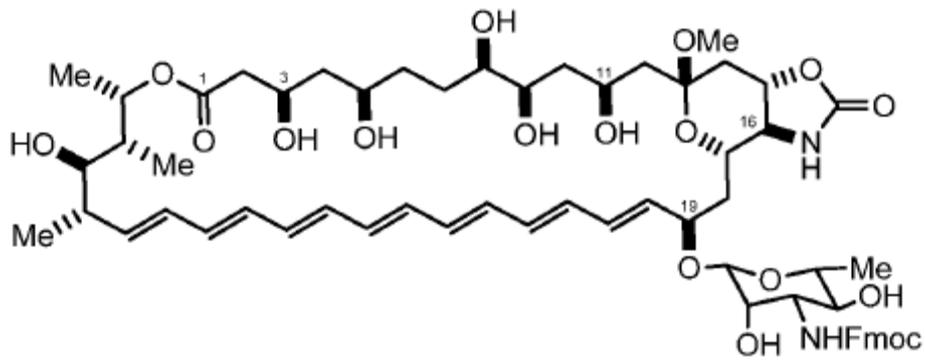
5

Un aspecto de la divulgación es C15deOAmB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo



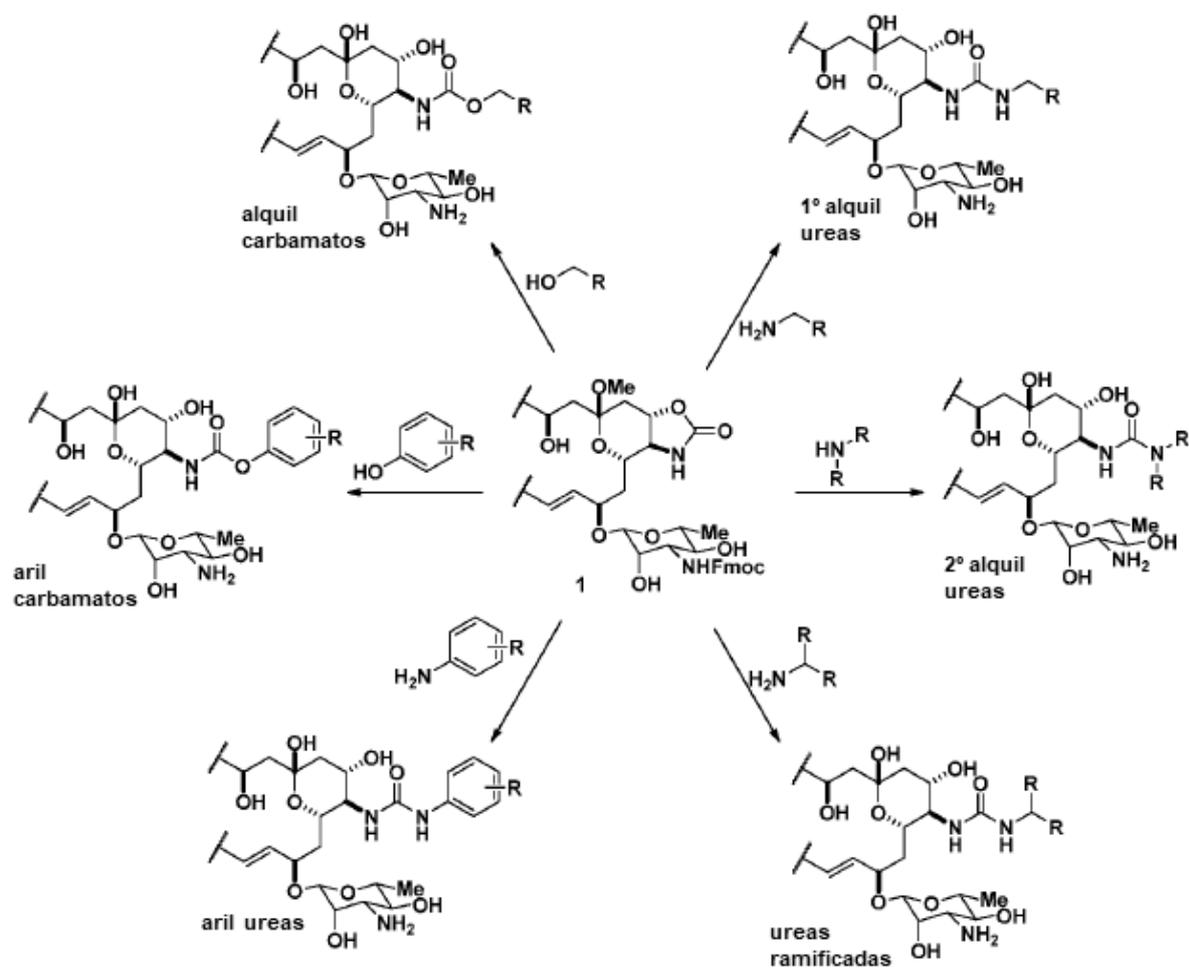
X.

Un aspecto de la invención es el compuesto 1



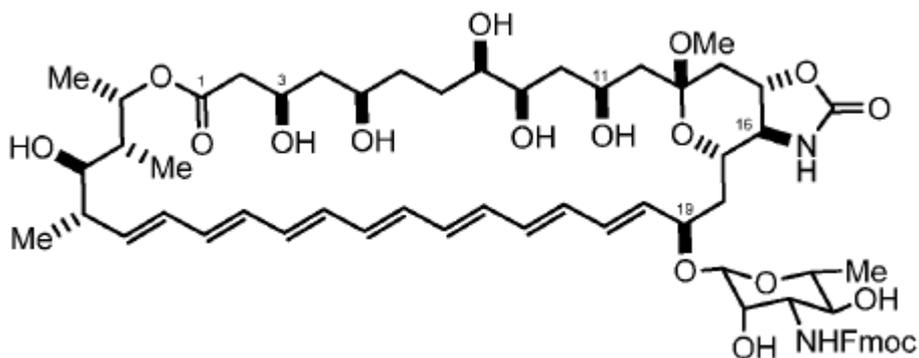
1.

5 Un aspecto de la invención es un método de preparación de un derivado de urea C16 de anfotericina B según una cualquiera de las seis transformaciones mostradas en el esquema 2:



Esquema 2

en el que 1 representa



1; y

5 cada caso de R se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo de cadena lineal y ramificada, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, aralquilo, heteroaralquilo, hidroxilo, sulfhidrilo, carboxilo, amino, amido, azido, nitro, ciano, aminoalquilo y alcoxilo.

El término "alquilo" está reconocido en la técnica, e incluye grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquil (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o de cadena

ramificada tiene aproximadamente 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C₁-C₃₀ para cadena lineal, C₃-C₃₀ para cadena ramificada), y alternativamente, aproximadamente 20 o menos. Asimismo, los cicloalquilos tienen desde aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y alternativamente aproximadamente 5, aproximadamente 6 o aproximadamente 7 carbonos en la estructura de anillo.

- 5 Los términos "alqueno" y "alquino" están reconocidos en la técnica y se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

- 10 A menos que se especifique el número de carbonos, "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a aproximadamente diez carbonos, alternativamente de uno a aproximadamente seis átomos de carbono en su estructura de cadena principal. Del mismo modo, "alqueno inferior" y "alquino inferior" tienen longitudes de cadena similares.

El término "aralquilo" está reconocido en la técnica y se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (esto es, un grupo aromático o heteroaromático).

- 15 El término "arilo" está reconocido en la técnica y se refiere a grupos aromáticos de un solo anillo de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, naftaleno, antraceno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar "heterociclos de arilo" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alqueno, alquino, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, unidades estructurales aromáticas o heteroaromáticas, -CF₃, -CN, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillos policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos (los anillos son "anillos fusionados") en el que al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos y/o heterociclicos.

El término "heteroátomo" está reconocido en la técnica y se refiere a un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos ilustrativos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

El término "nitro" está reconocido en la técnica y se refiere a -NO₂.

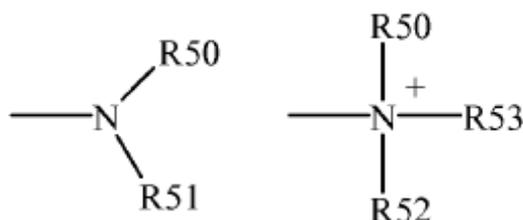
El término "halógeno" está reconocido en la técnica y se refiere a -F, -Cl, -Br o -I.

- 30 El término "sulfhidrilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SH.

El término "hidroxilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -OH.

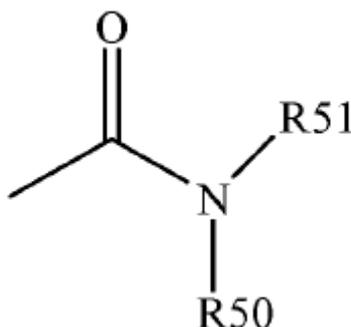
El término "sulfonilo" está reconocido en la técnica y se refiere a -SO₂-.

Los términos "amina" y "amino" están reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas sustituidas como no sustituidas, por ejemplo, una unidad estructural que se puede representar por las fórmulas generales:



- 35 en las que R50, R51 y R52 representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno, -(CH₂)_m-R61, o R50 y R51, tomados junto con el átomo de N al que están unidos, completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalqueno, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un número entero en el intervalo de 1 a 8. En otras realizaciones, R50 y R51 (y opcionalmente R52) representan cada uno independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alqueno o -(CH₂)_m-R61. De este modo, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se definió anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido unido a este, esto es, al menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "amido" se reconoce en la técnica como un carbonilo amino-sustituido e incluye una unidad estructural que se puede representar mediante la fórmula general:



en la que R50 y R51 son como se definen anteriormente. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que pueden ser inestables.

5 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" están reconocidos en la técnica y se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, tert-butoxi y similares.

10 También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. También se proporciona un método de preparación de tales composiciones farmacéuticas. El método comprende colocar un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para inhibir el crecimiento de un hongo. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se pone en contacto con un hongo, por consiguiente, inhibiendo el crecimiento del hongo. En una realización, un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se añade o se incluye en un medio de cultivo tisular.

15 Los compuestos de la invención y las composiciones farmacéuticas de la invención son útiles para el tratamiento de infecciones por hongos en un sujeto. En una realización, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administra a un sujeto que lo necesite, por consiguiente, tratando la infección por hongos.

20 Un hongo es un organismo eucariota clasificado en el reino de los hongos. Los hongos incluyen levaduras, mohos y organismos más grandes, incluidos los hongos. Las levaduras y los mohos tienen relevancia clínica como agentes infecciosos.

25 Las levaduras son organismos eucariotas clasificados en el reino Hongos. Las levaduras se describen por lo general como formas de hongos en ciernes. De particular importancia en relación con la invención son especies de levadura que pueden causar infecciones en huéspedes mamíferos. Tales infecciones ocurren más comúnmente en huéspedes inmunocomprometidos, que incluyen huéspedes con barreras comprometidas a la infección (por ejemplo, víctimas de quemaduras) y huéspedes con sistemas inmunes comprometidos (por ejemplo, huéspedes que reciben quimioterapia o terapia inmunosupresora, y huéspedes infectados con HIV). Las levaduras patógenas incluyen, sin limitación, diversas especies del género *Candida*, así como de *Cryptococcus*. De particular interés entre las levaduras patógenas del género *Candida* están *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. stellatoidea*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. guilliermondii*, *C. viswanathii*, y *C. lusitaniae*. El género *Cryptococcus* incluye específicamente *Cryptococcus neoformans*. La levadura puede causar infecciones de las membranas de la mucosa, por ejemplo, infecciones orales, esofágicas y vaginales en humanos, así como infecciones de los huesos, la sangre, el tracto urogenital y el sistema nervioso central. Esta lista es ejemplar y no es limitante de ninguna manera.

35 Un número de hongos (aparte de la levadura) puede causar infecciones en huéspedes mamíferos. Tales infecciones ocurren más comúnmente en huéspedes inmunocomprometidos, que incluyen huéspedes con barreras comprometidas a la infección (por ejemplo, víctimas de quemaduras) y huéspedes con sistemas inmunes comprometidos (por ejemplo, huéspedes que reciben quimioterapia o terapia inmunosupresora, y huéspedes infectados con HIV). Los hongos patógenos (aparte de la levadura) incluyen, sin limitación, especies de *Aspergillus*, *Rhizopus*, *Mucor*, *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Blastomyces*, *Trichophyton*, *Microsporium*, y *Epidermophyton*. De particular interés entre los anteriores están *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *H. capsulatum*, *C. immitis*, y *B. dermatitidis*. Los hongos pueden causar infecciones sistémicas y de tejidos profundos en los pulmones, los huesos, la sangre, el tracto urogenital y el sistema nervioso central, por nombrar algunos. Algunos hongos son responsables de las infecciones de la piel y las uñas.

45 Como se usa en este documento, "inhibir" o "que inhibe" significa reducir en una cantidad o grado mensurables objetivamente en comparación con el control. En una realización, los medios de inhibición o que inhiben se reducen en al menos una cantidad estadísticamente significativa en comparación con el control. En una realización, los medios de

inhibición o que inhiben se reducen en al menos 5 por ciento en comparación con el control. En diversas realizaciones individuales, los medios de inhibición o que inhiben se reducen en al menos 10, 15, 20, 25, 30, 33, 40, 50, 60, 67, 70, 75, 80, 90, o 95 por ciento (%) en comparación con el control.

5 Como se usa en este documento, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a realizar una intervención que resulta en (a) prevenir una afección o enfermedad en un sujeto que puede estar en riesgo de desarrollarse o predispuesto a tener la afección o enfermedad, pero aún no se ha diagnosticado que la tenga; (b) inhibir una afección o enfermedad, por ejemplo, ralentizar o detener su desarrollo; o (c) aliviar o mejorar una afección o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión de la afección o enfermedad. En una realización, los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren a realizar una intervención que da como resultado (a) inhibir una afección o enfermedad, por ejemplo, ralentizar o detener su desarrollo; o (b) aliviar o mejorar una afección o enfermedad, por ejemplo, causando la regresión de la afección o enfermedad.

15 Una "infección por hongos" como se usa en este documento se refiere a una infección en o de un sujeto con un hongo como se define en este documento. En una realización, el término "infección por hongos" incluye una infección de levadura. Una "infección de levadura" como se usa en este documento se refiere a una infección en o de un sujeto con una levadura como se define en este documento.

Como se usa en este documento, un "sujeto" se refiere a un mamífero vivo. En diversas realizaciones, un sujeto es un mamífero no humano, que incluye, sin limitación, un ratón, rata, hámster, cobaya, conejo, oveja, cabra, gato, perro, cerdo, caballo, vaca o primate no humano. En una realización, un sujeto es un humano.

20 Como se usa en este documento, un "sujeto que tiene una infección por hongos o levadura" se refiere a un sujeto que exhibe al menos una manifestación objetiva de una infección por hongos o levadura. En una realización, un sujeto que tiene una infección por hongos o levadura es un sujeto que ha sido diagnosticado con una infección por hongos o levadura y que necesita tratamiento de los mismos. Los métodos para diagnosticar una infección por hongos o levadura son bien conocidos y no necesitan describirse en este documento en detalle.

25 Como se usa en este documento, "administración" tiene su significado habitual y abarca la administración por cualquier vía de administración apropiada, que incluye, sin limitación, inyección directa intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, intraocular (por ejemplo, intravítrea), subcutánea (para ejemplo, en un tumor), por mucosa, inhalación, por vía oral y tópica.

En una realización, la administración es intravenosa.

En una realización, la administración es por vía oral.

30 Como se usa en este documento, la frase "cantidad eficaz" se refiere a cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un efecto biológico deseado.

Como se usa en este documento, la frase "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr un efecto terapéutico deseado, por ejemplo, para tratar una infección por hongos o levadura.

35 Los compuestos de la invención se pueden combinar con otros agentes terapéuticos. El compuesto de la invención y otro agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Cuando los otros agentes terapéuticos se administran simultáneamente, se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones separadas, pero se administran sustancialmente al mismo tiempo. Los otros agentes terapéuticos se administran secuencialmente entre sí y con el compuesto de la invención, cuando la administración de los otros agentes terapéuticos y el compuesto de la invención se separa temporalmente. La separación en el tiempo entre la administración de estos compuestos puede ser cuestión de minutos o puede ser más larga.

40 Los ejemplos de otros agentes terapéuticos incluyen otros agentes antifúngicos, que incluyen AmB, así como otros antibióticos, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores y agentes anticancerosos.

45 Como se indicó anteriormente, una "cantidad eficaz" se refiere a cualquier cantidad que sea suficiente para lograr un efecto biológico deseado. Combinado con las enseñanzas proporcionadas en este documento, eligiendo entre los diversos compuestos activos y factores de ponderación tales como potencia, biodisponibilidad relativa, peso corporal del paciente, gravedad de efectos secundarios adversos y modo de administración preferido, se puede planificar un régimen de tratamiento profiláctico o terapéutico eficaz que no causa una toxicidad no deseada sustancial y, sin embargo, es eficaz para tratar el sujeto particular. La cantidad eficaz para cualquier aplicación particular puede variar dependiendo de factores tales como la enfermedad o afección que se trata, el compuesto particular de la invención que se administra, el tamaño del sujeto, o la gravedad de la enfermedad o afección. Un experto en el arte puede determinar empíricamente la cantidad eficaz de un compuesto particular de la invención y/u otro agente terapéutico sin necesidad de una experimentación excesiva. Generalmente se prefiere que se use una dosis máxima, es decir, la dosis segura más alta según algún juicio médico. Se pueden contemplar dosis múltiples por día para alcanzar niveles sistémicos apropiados de compuestos. Los niveles sistémicos apropiados se pueden determinar, por ejemplo, midiendo el nivel plasmático pico o sostenido del fármaco del paciente. "Dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en este documento.

5 Generalmente, las dosis orales diarias de los compuestos activos serán, para sujetos humanos, de aproximadamente 0.01 miligramos/kg por día a 1000 miligramos/kg por día. Se espera que las dosis orales en el intervalo de 0.5 a 50 miligramos/kg, en una o varias administraciones por día, produzcan los resultados deseados. La dosificación se puede ajustar apropiadamente para alcanzar los niveles de fármaco deseados, locales o sistémicos, dependiendo del modo de administración. Por ejemplo, se espera que la administración intravenosa sea de un orden a varios órdenes de magnitud, dosis más baja por día. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente con dichas dosis, se pueden emplear dosis incluso mayores (o dosis más altas eficaces por una vía de administración diferente, más localizada) en la medida en que lo permita la tolerancia del paciente. Se contemplan dosis múltiples por día para alcanzar niveles sistémicos apropiados de compuestos.

10 En una realización, la administración intravenosa de un compuesto de la invención puede ser por lo general de 0.1 mg/kg/día a 20 mg/kg/día. De este modo, la dosificación intravenosa puede ser similar a, o ventajosamente, puede exceder las dosis máximas toleradas de AmB.

15 Para cualquier compuesto descrito en este documento, la cantidad terapéuticamente eficaz se puede determinar inicialmente a partir de modelos animales. También se puede determinar una dosis terapéuticamente eficaz a partir de datos humanos para compuestos de la invención que se han probado en humanos y para compuestos que se sabe que presentan actividades farmacológicas similares, tales como otros agentes activos relacionados. Se pueden requerir dosis más altas para la administración parenteral. La dosis aplicada se puede ajustar basándose en la biodisponibilidad relativa y la potencia del compuesto administrado. El ajuste de la dosis para lograr la máxima eficacia en base a los métodos descritos anteriormente y otros métodos que son bien conocidos en la técnica están dentro de las capacidades del experto en el arte.

20 Las formulaciones de la invención se administran en soluciones farmacéuticamente aceptables, que pueden contener rutinariamente concentraciones farmacéuticamente aceptables de sal, agentes reguladores, conservantes, portadores compatibles, adyuvantes, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

25 La anfotericina B está disponible comercialmente en varias formulaciones, que incluyen formulaciones basadas en desoxicolato y formulaciones basadas en lípidos (que incluyen liposomas). Los compuestos derivados de anfotericina B de la invención se pueden formular de manera similar, por ejemplo, y sin limitación, como formulaciones basadas en desoxicolato y formulaciones basadas en lípidos (incluyendo liposomas).

30 Para uso en terapia, una cantidad eficaz del compuesto de la invención se puede administrar a un sujeto de cualquier modo que libere el compuesto de la invención a la superficie deseada. La administración de la composición farmacéutica de la presente invención se puede llevar a cabo por cualquier medio conocido para los expertos en el arte. Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral, inyección directa intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, (por ejemplo, en un tumor o absceso), por mucosa, inhalación y tópica.

35 Para la administración oral, los compuestos (esto es, los compuestos de la invención y otros agentes terapéuticos) se pueden formular fácilmente combinando el (los) compuesto (s) activo (s) con portadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Tales portadores permiten que los compuestos de la invención se formulen como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, lechadas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un sujeto que se va a tratar. Las preparaciones farmacéuticas para uso oral se pueden obtener como excipiente sólido, moliendo opcionalmente una mezcla resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares apropiados, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes apropiados son, en particular, cargas tales como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa tales como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma tragacanto, metil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona (PVP). Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes, tales como la polivinilpirrolidona reticulada, agar, o ácido algínico o una sal del mismo tal como alginato de sodio. Opcionalmente, las formulaciones orales también se pueden formular en solución salina o soluciones reguladoras, por ejemplo, EDTA para neutralizar las condiciones ácidas internas o se pueden administrar sin ningún portador.

40 También se contemplan específicamente las formas de dosificación oral del componente o componentes anteriores. El componente o componentes se pueden modificar químicamente de modo que la administración oral de la derivada sea eficaz. En general, la modificación química contemplada es la unión de al menos una unidad estructural a la propia molécula componente, donde dicha unidad estructural permite (a) la inhibición de la hidrólisis ácida; y (b) captación en la corriente sanguínea desde el estómago o el intestino. También se desea aumentar la estabilidad general del componente o componentes y aumentar el tiempo de circulación en el cuerpo. Los ejemplos de tales unidades estructurales incluyen: polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol y propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli (alcohol vinílico), polivinilpirrolidona y poliprolina. Abuchowski and Davis, "Soluble Polymer-Enzyme Adducts", In: Enzymes as Drugs, Hoenberg and Roberts, eds., Wiley-Interscience, New York, N.Y., pp. 367-383 (1981); Newmark et al., J Appl Biochem 4:185-9 (1982). Otros polímeros que se podrían usar son poli-1,3-dioxolano y poli-1,3,6-tioxocano. Preferidos para el uso farmacéutico, como se indicó anteriormente, son unidades estructurales de polietilenglicol.

55 Para el componente (o derivado), la ubicación de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleon) o el intestino grueso. Un experto en el arte tiene formulaciones disponibles que no se disolverán en

el estómago, pero que liberarán el material en el duodeno o en cualquier otro lugar del intestino. Preferiblemente, la liberación evitará los efectos perjudiciales del entorno estomacal, ya sea por protección del compuesto de la invención (o derivado) o por liberación del material biológicamente activo más allá del entorno estomacal, tal como en el intestino.

5 Para asegurar la resistencia gástrica completa, es esencial un recubrimiento impermeable a pH 5.0 como mínimo. Ejemplos de los ingredientes inertes más comunes que se usan como recubrimientos entéricos son acetato trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, acetato ftalato de polivinilo (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, acetato ftalato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y goma laca. Estos recubrimientos se pueden usar como películas mixtas.

10 Un recubrimiento o mezcla de recubrimientos también se puede usar en comprimidos, que no están destinadas a la protección contra el estómago. Esto puede incluir recubrimientos de azúcar o recubrimientos que hacen que el comprimido sea más fácil de tragar. Las cápsulas pueden consistir en una cubierta dura (tal como gelatina) para la administración de un agente terapéutico seco (por ejemplo, polvo); para formas líquidas, se puede usar una cubierta de gelatina blanda. El material de cubierta de los sellos puede ser almidón espeso u otro papel comestible. Para pastillas, pastillas, comprimidos que se pueden masticar o triturados de comprimidos, se pueden usar técnicas de amasado húmedo.

15 El agente terapéutico se puede incluir en la formulación como multipartículas finas en forma de gránulos o pellas con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 mm. La formulación del material para la administración de cápsulas también podría ser en forma de polvo, tapones ligeramente comprimidos o incluso como comprimidos. El terapéutico se podría preparar por compresión.

20 Todos los colorantes y agentes aromatizantes pueden estar incluidos. Por ejemplo, el compuesto de la invención (o derivado) se puede formular (tal como mediante encapsulación de liposomas o microesferas) y luego contenerse adicionalmente dentro de un producto comestible, tal como una bebida refrigerada que contiene colorantes y agentes aromatizantes.

25 Se puede diluir o aumentar el volumen de la terapia con un material inerte. Estos diluyentes podrían incluir carbohidratos, especialmente manitol, α -lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. Ciertas sales inorgánicas también se pueden usar como rellenos, incluyendo el trifosfato de calcio, el carbonato de magnesio y el cloruro de sodio. Algunos diluyentes disponibles comercialmente son Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

30 Los disgregantes pueden incluirse en la formulación del agente terapéutico en una forma de dosificación sólida. Los materiales usados como disgregantes incluyen, pero no se limitan a almidón, incluido el disgregante comercial basado en almidón, Explotab. Se pueden usar todos los glicolatos de almidón de sodio, Amberlite, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita. Otra forma de los desintegrantes son las resinas de intercambio catiónico insolubles. Las gomas en polvo se pueden usar como desintegrantes y como aglutinantes y estas pueden incluir gomas en polvo tales como agar, Karaya o tragacanto. El ácido algínico y su sal de sodio también son útiles como desintegrantes.

35 Se pueden usar aglutinantes para mantener unido el agente terapéutico para formar un comprimido duro e incluir materiales de productos naturales tales como acacia, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC) y carboximetilcelulosa (CMC). La polivinilpirrolidona (PVP) y la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) se podrían usar ambas en soluciones alcohólicas para granular el agente terapéutico.

40 Se puede incluir un agente antifricción en la formulación del agente terapéutico para prevenir la adherencia durante el proceso de formulación. Los lubricantes se pueden usar como una capa entre el agente terapéutico y la pared de la matriz, y estos pueden incluir, pero no se limitan a; ácido esteárico incluyendo sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. También se pueden usar lubricantes solubles tales como lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

45 Se pueden añadir deslizantes que podrían mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y ayudar a la reorganización durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

50 Para ayudar a la disolución del agente terapéutico en el entorno acuoso, se puede añadir un surfactante como agente humectante. Los surfactantes pueden incluir detergentes aniónicos tales como lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio y dioctil sulfonato de sodio. Detergentes catiónicos que se pueden usar y se pueden incluir cloruro de benzalconio y cloruro de bencetonio. Los posibles detergentes no iónicos que se podrían incluir en la formulación como surfactantes incluyen lauromacrogol 400, estearato de polioxilo 40, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa y carboximetilcelulosa. Estos surfactantes podrían estar presentes en la formulación del compuesto de la invención o derivado, solos o como una mezcla en diferentes proporciones.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos apropiados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden agregar estabilizantes. También se pueden usar microesferas formuladas para administración oral. Tales microesferas se han definido bien en la técnica. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones apropiadas para tal administración.

Para administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos o pastillas formuladas de manera convencional.

Para administración por inhalación, los compuestos para uso según la presente invención se pueden administrar convenientemente en forma de una presentación en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente apropiado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas apropiado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Se pueden formular cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo apropiada tal como lactosa o almidón.

También se contempla en este documento la administración pulmonar de los compuestos de la invención (o sus derivados). El compuesto de la invención (o derivado) se administra a los pulmones de un mamífero mientras se inhala y atraviesa el recubrimiento epitelial del pulmón hacia el torrente sanguíneo. Otros informes de moléculas inhaladas incluyen Adjei et al., Pharm Res 7:565-569 (1990); Adjei et al., Int J Pharmaceutics 63:135-144 (1990) (acetato de leuprolida); Braquet et al., J Cardiovasc Pharmacol 13(suppl. 5):143-146 (1989) (endotelina - 1); Hubbard et al., Annal Int Med 3:206-212 (1989) (α 1 - antitripsina); Smith et al., 1989, J Clin Invest 84:1145-1146 (a-1-proteinasa); Oswein et al., 1990, "Aerosolization of Proteins", Proceedings of Symposium on Respiratory Drug Delivery II, Keystone, Colorado, March, (hormona de crecimiento humana recombinante); Debs et al., 1988, J Immunol 140:3482-3488 (interferón - gamma y factor de necrosis tumoral alfa) y Platz et al., la Patente de los Estados Unidos No. 5,284,656 (factor estimulante de colonias de granulocitos). Un método y composición para administración pulmonar de fármacos para el efecto sistémico se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 5,451,569, expedida el 19 de septiembre de 1995 para Wong et al.

Se contempla el uso en la práctica de esta invención de una amplia gama de dispositivos mecánicos diseñados para administración pulmonar de productos terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, todos los cuales son familiares para los expertos en el arte

Algunos ejemplos específicos de dispositivos disponibles comercialmente apropiados para la práctica de esta invención son el nebulizador Ultravent, fabricado por Mallinckrodt, Inc., St. Louis, Mo.; el nebulizador Acorn II, fabricado por Marquest Medical Products, Englewood, Colo; el inhalador de dosis medida Ventolin, fabricado por Glaxo Inc., Research Triangle Park, Carolina del Norte; y el inhalador de polvo Spinhaler, fabricado por Fisons Corp., Bedford, Mass.

Todos estos dispositivos requieren el uso de formulaciones apropiadas para dispensar el compuesto de la invención (o derivado). Por lo general, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propulsor apropiado, además de los diluyentes, adyuvantes y/o portadores habituales útiles en la terapia. También, se contempla el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de portadores. El compuesto químicamente modificado de la invención también se puede preparar en diferentes formulaciones dependiendo del tipo de modificación química o del tipo de dispositivo empleado.

Las formulaciones apropiadas para usar con un nebulizador, ya sea a chorro o ultrasónico, comprenderán por lo general el compuesto de la invención (o derivado) disuelto en agua a una concentración de aproximadamente 01 a 25 mg de compuesto biológicamente activo de la invención por ml de solución. La formulación también puede incluir una solución reguladora y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización y la regulación de la presión osmótica del compuesto de la invención). La formulación de nebulizador también puede contener un surfactante, para reducir o prevenir la agregación inducida en la superficie del compuesto de la invención provocada por la atomización de la solución en la formación del aerosol.

Las formulaciones para uso con un dispositivo inhalador de dosis medidas generalmente comprenderán un polvo finamente dividido que contiene el compuesto de la invención (o derivado) suspendido en un propelente con la ayuda de un surfactante. El propelente puede ser cualquier material convencional empleado para este fin, tal como un clorofluorocarbono, un hidroc fluorocarbono, un hidroc fluorocarbono o un hidrocarburo, que incluye triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetano y 1,1,1,2-tetrafluoroetano, o combinaciones de los mismos. Los surfactantes apropiados incluyen sorbitán trioleato y lecitina de soja. El ácido oleico también puede ser útil como surfactante.

Las formulaciones para dispensar desde un dispositivo inhalador de polvo comprenderán un compuesto de la invención (o derivado) que contiene polvo seco finamente dividido y también pueden incluir un agente de carga, tal como lactosa,

sorbitol, sacarosa o manitol en cantidades que facilitan la dispersión del polvo del dispositivo, por ejemplo, del 50 al 90% en peso de la formulación. El compuesto de la invención (o derivado) se debe preparar ventajosamente en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio de menos de 10 micrómetros (μm), lo más preferiblemente de 0.5 a 5 μm , para la administración más eficaz al pulmón profundo.

5 También se contempla la administración nasal de una composición farmacéutica de la presente invención. La administración nasal permite el paso de una composición farmacéutica de la presente invención a la corriente sanguínea directamente después de administrar el producto terapéutico a la nariz, sin la necesidad de la deposición del producto en el pulmón. Las formulaciones para administración nasal incluyen aquellas con dextrano o ciclodextrán.

10 Para la administración nasal, un dispositivo útil es una botella pequeña y dura a la que se une un pulverizador de dosis medida. En una realización, la dosis medida se administra arrastrando la composición farmacéutica de la presente invención en una cámara de volumen definido, cuya cámara tiene una abertura dimensionada para aerosolizar y formulación de aerosol formando una pulverización cuando se comprime un líquido en la cámara. La cámara se comprime para administrar la composición farmacéutica de la presente invención. En una realización específica, la cámara es una disposición de pistón. Dichos dispositivos están disponibles comercialmente.

15 Alternativamente, se usa una botella comprimible de plástico con una abertura o abertura dimensionada para aerosolizar una formulación de aerosol formando una pulverización cuando se exprime. La abertura generalmente se encuentra en la parte superior de la botella, y la parte superior generalmente se estrecha para encajar parcialmente en los conductos nasales para una administración eficiente de la formulación en aerosol. Preferiblemente, el inhalador nasal proporcionará una cantidad medida de la formulación de aerosol, para la administración de una dosis medida del fármaco.

20 Los compuestos, cuando es deseable administrarlos sistémicamente, se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en portadores aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes.

25 Las formulaciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua. Adicionalmente, las suspensiones de los compuestos activos se pueden preparar como suspensiones de inyección aceitosas apropiadas. Los solventes o vehículos lipófilos apropiados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa de sodio, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes apropiados que aumenten la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones altamente concentradas.

30 Alternativamente, los compuestos activos pueden estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo apropiado, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos, antes de su uso.

Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorios convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

40 Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos apropiados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

45 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes sólidos o en fase de gel apropiados. Los ejemplos de tales portadores o excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

50 Las formas líquidas o sólidas de preparación farmacéutica apropiadas son, por ejemplo, soluciones acuosas o salinas para inhalación, microencapsuladas, encoladas, recubiertas sobre partículas de oro microscópicas, contenidas en liposomas, nebulizadas, aerosoles, pellas para su implantación en la piel, o secadas sobre un objeto filoso para ser rayado en la piel. Las composiciones farmacéuticas también incluyen gránulos, polvos, comprimidos, comprimidos recubiertos, (micro) cápsulas, supositorios, jarabes, emulsiones, suspensiones, cremas, gotas o preparaciones con liberación prolongada de compuestos activos, en cuya preparación se mezclan excipientes y aditivos y/o adyuvantes tales como disgregantes, aglutinantes, agentes de recubrimiento, agentes de hinchamiento, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes o solubilizantes se usan habitualmente como se describió anteriormente. Las composiciones farmacéuticas son apropiadas para usar en una variedad de sistemas de administración de fármacos. Para una breve revisión de los métodos para la administración de fármacos, véase Langer R, Science 249:1527-33 (1990).

Los compuestos de la invención y opcionalmente otros agentes terapéuticos se pueden administrar per se (puros) o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero las sales no farmacéuticamente aceptables se pueden usar convenientemente para preparar sales farmacéuticamente aceptables de las mismas. Tales sales incluyen, pero no se limitan a, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-tolueno sulfónico, tartárico, cítrico, metano sulfónico, fórmico, malónico, succínico., naftaleno-2-sulfónico y benceno sulfónico. Además, tales sales se pueden preparar como sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como sales de sodio, potasio o calcio del grupo ácido carboxílico.

Los agentes reguladores apropiados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); ácido bórico y una sal (0,5-2,5% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0.8-2% p/v). Los conservantes apropiados incluyen cloruro de benzalconio (0.003-0.03% p/v); clorobutanol (0.3-0.9% p/v); parabenos (0.01-0.25% p/v) y timerosal (0.004-0.02% p/v).

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen una cantidad eficaz de un compuesto de la invención y opcionalmente agentes terapéuticos incluidos en un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador farmacéuticamente aceptable" significa una o más cargas, diluyentes o sustancias de encapsulación sólidas o líquidas compatibles que son apropiadas para la administración a un ser humano u otro animal vertebrado. El término "portador" indica un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el que se combina el ingrediente activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas también se pueden mezclar con los compuestos de la presente invención, y entre sí, de una manera tal que no haya interacción que perjudique sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

El (los) agente (s) terapéutico (s), que incluye específicamente, pero sin carácter limitante, el compuesto de la invención, se pueden proporcionar en partículas. Las partículas, como se usan en este documento, significan nanopartículas o micropartículas (o en algunos casos partículas más grandes) que pueden consistir en todo o en parte del compuesto de la invención o el (los) otro (s) agente (s) terapéutico (s) como se describe en este documento. Las partículas pueden contener el (los) agente (s) terapéutico (s) en un núcleo rodeado por un recubrimiento, que incluye, pero no se limita a, un recubrimiento entérico. El/los agente (s) terapéutico (s) también se pueden dispersar a través de las partículas. El (los) agente (s) terapéutico (s) también pueden adsorberse en las partículas. Las partículas pueden ser de cualquier orden de cinética de liberación, incluyendo liberación de orden cero, liberación de primer orden, liberación de segundo orden, liberación retardada, liberación sostenida, liberación inmediata y cualquier combinación de las mismas, etc. La partícula puede incluir, además del (los) agente (s) terapéutico (s), cualquiera de esos materiales usados de forma rutinaria en la técnica de farmacia y medicina, que incluyen, pero no se limitan a, material erosionable, no erosionable, biodegradable o no biodegradable o combinaciones de los mismos. Las partículas pueden ser microcápsulas que contienen el compuesto de la invención en una solución o en un estado semisólido. Las partículas pueden ser de prácticamente cualquier forma.

Tanto los materiales poliméricos biodegradables como no biodegradables se pueden usar en la fabricación de partículas para administrar el (los) agente (s) terapéutico (s). Tales polímeros pueden ser polímeros naturales o sintéticos. El polímero se selecciona basándose en el período de tiempo durante el cual se desea la liberación. Los polímeros bioadhesivos de particular interés incluyen hidrogeles bioerosionables descritos en Sawhney H S et al. (1993) *Macromolecules* 26:581-7. Estos incluyen ácidos polihialurónicos, caseína, gelatina, glutina, polianhídridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosano, poli(metacrilatos de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(metacrilato de butilo), poli(metacrilato de isobutilo), poli(metacrilato de hexilo), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo) y poli(acrilato de octadecilo).

El (los) agente (s) terapéutico (s) pueden estar contenidos en sistemas de liberación controlada. El término "liberación controlada" pretende referirse a cualquier formulación que contenga fármaco en la que se controle la manera y el perfil de la liberación del fármaco a partir de la formulación. Esto se refiere a formulaciones de liberación inmediata y no inmediata, con formulaciones de liberación no inmediata que incluyen, pero no se limitan a, formulaciones de liberación sostenida y de liberación retardada. El término "liberación sostenida" (también denominado "liberación prolongada") se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco que proporciona la liberación gradual de un fármaco durante un período de tiempo prolongado, y que preferiblemente, aunque no necesariamente, da como resultado niveles sanguíneos sustancialmente constantes de un fármaco durante un período de tiempo prolongado. El término "liberación retardada" se usa en su sentido convencional para referirse a una formulación de fármaco en la que hay un retraso de tiempo entre la administración de la formulación y la liberación del fármaco desde allí. La "liberación retardada" puede o no implicar la liberación gradual del fármaco durante un período prolongado de tiempo, y de este modo puede ser o no una "liberación sostenida".

El uso de un implante de liberación sostenida a largo plazo puede ser particularmente apropiado para el tratamiento de afecciones crónicas. La liberación "a largo plazo", como se usa en este documento, significa que el implante está construido y dispuesto para administrar niveles terapéuticos del ingrediente activo durante al menos 7 días, y preferiblemente 30-60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los expertos en el arte e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos anteriormente.

Se comprenderá por un experto habitual en las técnicas relevantes que otras modificaciones y adaptaciones apropiadas a las composiciones y métodos descritos en este documento son fácilmente evidentes a partir de la descripción de la invención contenida en este documento a la vista de la información conocida por el experto en el arte, y puede hacerse sin apartarse del alcance de la invención o cualquier realización de la misma. Habiendo descrito ahora la presente invención en detalle, la misma se entenderá más claramente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen en este documento con fines de ilustración solamente y no se pretende que sean limitativos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. C5-deoxy AmB

Síntesis Degradativa

10 Véase el esquema 6, figura 19.

Una estrategia de síntesis potencial para obtener acceso a C5-desoxyAmB (C5deOAmB) es una síntesis de degradación que comienza con el producto natural AmB. Usando el intermedio 5 totalmente protegido como punto de partida, tras la eliminación del alcohol C3, se genera el éster 9 alfa-beta insaturado. Una oxidación nucleofílica del betacarbono reinstalaría el grupo hidroxilo necesario en C-3, dejando el alcohol C-5 como el único alcohol no protegido en la estructura de AmB. A partir de aquí, una desoxigenación tipo Barton-McCombie podría eliminar el alcohol C-5. Entonces, una secuencia de desprotección corta podría proporcionar C5deOAmB.

20 Específicamente, se anticipa el uso del intermedio 3, un intermedio accesible usando una secuencia similar a la usada en la síntesis de C3-desoxyAmB. La exposición de 5 a NaHMDS elimina limpiamente el alcohol C-3 con un rendimiento del 54%. Una adición nucleofílica que utiliza B₂Pin₂ catalizada por un catalizador de cobre podría ser selectivamente borilato en la posición beta. La posterior oxidación con perborato de sodio, seguida de siliación de TBS podría potencialmente volver a instalar la oxidación en C-3 en una forma protegida. Entonces, la formación de tiocarbonilo usando tiocarbonildiimidazol seguido de una desoxigenación de radicales con hidruro de tributilestaño y Azobisisobutironitrilo podría generar la estructura de AmB C-5 desoxigenada 11. Una secuencia de desprotección que implica la eliminación de HF-piridina de grupos sililo, seguida de hidrólisis cetral con CSA en THF:H₂O 2:1, y finalmente la eliminación concomitante tanto del éster de alilo como del carbamato de alloc podría generar rápidamente C5deOAmB.

Ejemplo 2. C5-deoxy AmB

Síntesis total de macrolactona AmB etiquetada doblemente ¹³C

Véanse los esquemas 7-12, figuras 20-25.

30 Se visualiza una estrategia de síntesis total que se basa en la plataforma iterativa de acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura iterativa (ICC) eficiente y flexible. La estrategia ICC aprovecha los ácidos haloborónicos bifuncionales protegidos con B que pueden exponerse a un socio de ácido borónico apropiado y reaccionar selectivamente en condiciones de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura solo en el extremo haluro. La desprotección del ligando MIDA usando hidrólisis básica a un ácido borónico libre prepara el bloque de construcción para el próximo ciclo de acoplamiento cruzado. Como se muestra en la figura 3A, AmB se divide retrosintéticamente en cuatro bloques de construcción (BB1-BB4). Usando solo el acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura de forma iterativa pretendemos formar enlaces entre los bloques de construcción 1 y 2, 2 y 3, y 3 y 4. Posteriormente, la macrolactonación y la desprotección global completarían luego la síntesis total. Usando esta estrategia, la síntesis de un derivado desoxigenado solo requiere la síntesis de un nuevo bloque de construcción desoxigenado, sin modificar el resto de la síntesis. Por ejemplo, la síntesis de C5-deoxy AmB podría conseguirse simplemente sustituyendo BB1 con C-5 deoxy BB1.

45 La síntesis de BB1 que surge del acoplamiento de dos fragmentos más pequeños, aldehído 14 y beta-ceto fosfonato 17. La síntesis del aldehído 14 comienza con la combinación del dieno 12 de Chan y el aldehído cinámico 13 en presencia de un complejo de titanio/BINOL afecta una reacción aldólica extendida enantioselectiva. Entonces, una secuencia de reducción de sin, cetalización y ozonólisis genera el aldehído 14 deseado con un rendimiento global del 40% de 12. La síntesis de la mitad derecha de C5deOAmB comienza con la esterificación selectiva de ácido (R)-málico seguido de cetalización para proporcionar ciclopentilideno cetral 15. La exposición de 15, al reactivo de Petasis seguido de formación de cetona tras la exposición al dimetil metilfosfonato de litio 16 produce beta-ceto fosfonato 17.

50 Tras la generación de las dos mitades izquierda y derecha de BB1, un acoplamiento de Horner-Wadsworth-Emmons se une a los fragmentos 14 y 17. La posterior reducción de Stryker genera cetona 18. Una reducción de cetonas diastereoselectiva resultante de la exposición de 18 a L-Selectride, seguido de la acilación del alcohol resultante, y una hidrobioración final del dioxano de metileno prepara C5deOAmB para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con BB2.

55 Similar a BB1, BB2 también se divide en dos fragmentos más pequeños. El dador de azúcar 24 y el aceptor de glucosilo 33 se unirán en una reacción de glucosilación diastereoselectiva. Primero, los dos fragmentos más pequeños se deben sintetizar. La síntesis de 24 comienza con 2-furil metil cetona. La reducción de la cetona seguida de una reacción de

5 Achmatowicz promovida por NBS y la posterior protección de Boc genera dihidropirano 20. A continuación, el intercambio del acetal Boc por un parametoxibencil acetal seguido de reducción de cetona en condiciones de Luche proporciona acceso al alcohol alílico 21. El alcohol alílico es entonces utilizado para controlar la selectividad facial de una epoxidación de mCPBA antes de que se silice con TBSCl e imidazol. La abertura selectiva del sitio del epóxido se logra luego abriendo con un complejo dietilaluminio azida para producir azido-alcohol 22. A continuación, el alcohol libre se esterifica con EDC, DMAP y TDMBA. Por último, la reducción del alcohol de PMB se consigue con la exposición al DDQ y la posterior formación de trichloroacetimidato realiza la síntesis del donante de azúcar C2'-epimicosamina completamente protegido 24, listo para la glucosilación con alcohol alílico 33.

10 Partiendo de L-(-)-arabitol, bis cetalización seguida de oxidación de alcohol con IBX, y olefinación de Wittig proporciona olefina 1, 1-disustituida 25. La hidrobioración de 25, seguida de bencilación, y escisión ácida de ambos cetales de etilo genera una ciclación capaz intermedia para proporcionar bis-epóxido 26. La abertura de bis-epóxido 26 con TMSCN y KCN en presencia de 18-corona-6 genera un bis-ciano diol, que tras la hidrólisis a un ácido bis-carboxílico se somete a lactonación selectiva de grupo diastereotópico intramolecular para proporcionar lactona 27. La esterificación simple de metilo y la sililación de TBS luego proporcionan lactona 28. La desbencilación, tras la exposición de 28 a paladio sobre carbono e hidrógeno, seguida de oxidación de Pinnick, y luego la reacción de Mitsunobu con TMS-etanol proporciona un di-éster sustituto diferencialmente, capaz de saponificar selectivamente con hidróxido de sodio para proporcionar el ácido 29. La formación de cloruro ácido de 29 con cloruro de oxalilo seguido de acoplamiento de Stille con olefina bis-metalada 31 proporciona cetona insaturada alfa-beta 32. La reducción diastereoselectiva de cetona 32 a alcohol alílico 33 se consigue con una reducción de CBS lista para glucosilación con 24.

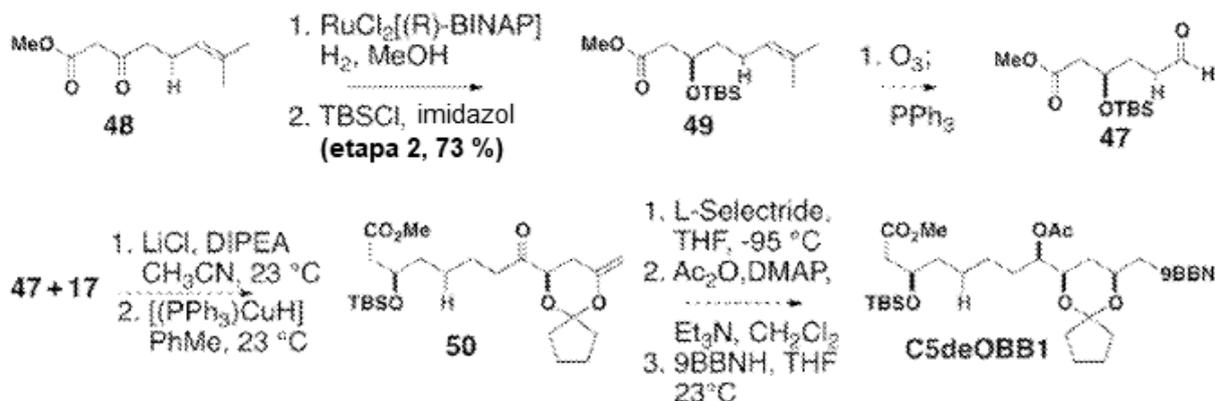
20 Aprovechando la plataforma de asistencia anquimérica para beta-glucosilación controlada, la combinación de 24 y 33 en presencia de triflato de cloro-metilpiridinio regulado proporciona 34 con una selectividad de beta a alfa superior a 20: 1. El grupo director de TDMB se elimina después de la exposición a CSA en hexafluoroisopropanol, tert-butanol y cloruro de metileno, revelando alcohol libre 35. Una secuencia de tres etapas de oxidación, reducción de la cetona y sililación resultante accede a TBS éter 36. La yodo-degermilación seguida la exposición al cloruro de difenilfosforilo y LiHMDS garantiza el acceso al acetal fosfonato de ceteno 38. Un acoplamiento selectivo de Stille a tributil estanano 39 logra la síntesis de BB2.

30 Yodo-trieno BB3 es el menos complejo de los cuatro bloques de construcción. Su síntesis se logra en cuatro etapas, comenzando el yoduro de trans-vinilo MIDA boronato 40. Un acoplamiento de Stille con 31 usando Pd(PPh₃)₄ y CUTC, seguido de yodo-degermilación proporciona dieno 41. La red de olefina luego se extiende por otro grupo de vinilo con un segundo acoplamiento de Stille con 31, y posterior yodo-degermilación para acceder a BB3. La síntesis de BB4 se logra rápidamente siguiendo el precedente de literatura de nuestro grupo. Lee, SJ et al., J Am Chem Soc 130:466 (2008); Paterson, I et al., J Am Chem Soc 123:9535 (2001).

35 Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente la macrolactona de AmB. La combinación de BB1 y BB2 con el palladaciclo Xphos de 2^a generación de Buchwald, fosfato de potasio y 3 equivalentes de agua produce un acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para formar el dímero BB1-BB2 43. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido de un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 forma pentaeno 44. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de palladaciclo de 2^a generación XPhos forma la estructura lineal de carbono total de AmB, 45. Después de la saponificación del éster metílico 45 con hidróxido de litio, una macrolactonación proporciona luego la macrolactona marcada con ¹³C doble de AmB, 46. Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluyen la desprotección TMSE con complejo TBAFtBuOH, desililación global con HF-piridina, descetalización con ácido trifluoroacético, y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina debe lograr la síntesis de AmB-¹³C₂.

Ejemplo 3. C5-deoxy AmB

45 Síntesis total de C5deOAmB



Esquema 13

Una estrategia de síntesis alternativa para acceder a C5-deoxy AmB es a través de un esfuerzo de síntesis total. Se visualiza la síntesis de C5deOBB1 que surge del acoplamiento de dos fragmentos más pequeños, aldehído 47 y beta-ceto fosfonato 17. La síntesis del aldehído 47 comienza con beta-cetoéster 48, disponible después de la alquilación de acetoacetato de metilo. La hidrogenación de Noyori de 48, seguida de la siliación de TBS proporciona el sililéter 49. A partir de 49, solo queda una ozonólisis para finalizar la mitad izquierda de C5deOAmB.

Tras la generación de las dos mitades izquierda y derecha de C5deOAmB se anticipa un acoplamiento Horner-Wadsworth-Emmons para unir los fragmentos 47 y 17. La posterior reducción de Stryker generaría la cetona 50. Una reducción de cetonas diastereoselectivas resultante de la exposición de 50 a L-Selectride, seguido de la acilación del alcohol resultante, y una hidroboração final prepara C5deOBB1 para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con BB2.

Véase el esquema 14, figura 26.

Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente con la macrolactona C5deOAmB. Se anticipa que la combinación de C5deOBB1 y BB2 con la 2ª generación Xphos de palladaciclo de Buchwald, fosfato de potasio y 3 equivalentes de agua efectuará un acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para formar el dímero C5deOBB1-BB2 51. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido de un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 formará el pentaeno 52. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de 2da generación XPhos de paladiociclo formará toda la estructura de carbono lineal de C5deOAmB 53. Después de la saponificación del éster metílico 53 con hidróxido de litio, una macrolactonación debería proporcionar la macrolactona 54. Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluye la desprotección TMSE con complejo TBAF-tBuOH, desililación global con HF-piridina, descetalización con ácido trifluoroacético, y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina debe lograr la síntesis de C5deOAmB.

Ejemplo 4. C8-deoxy AmB

Síntesis total de C8deOAmB

Véase el esquema 15, figura 27.

De forma similar a la estrategia para acceder a AmB, se visualiza la síntesis de C8-deoxy AmB que surge de un esfuerzo de síntesis total. Para lograr esta síntesis, el único cambio en la síntesis de AmB que tendría que realizarse es reemplazar C5deOBB1 con C8deOBB1. Se visualiza la síntesis de C8deOBB1 que surge de la reducción de la cetona insaturada alfa-beta 55, a la que se accederá a partir de un acoplamiento de Horner-Wadsworth-Emmons del aldehído 47 y el beta-ceto fosfonato 17.

Una olefinación de HWE entre 47 y 17, seguida de la reducción de Stryker del carbonilo insaturado alfa-beta resultante proporciona la cetona 56. Luego se anticipa la reducción de la cetona a un alcohol con borohidruro de sodio y la activación del alcohol para su eliminación como tioéster 57. La eliminación mediada del radical del tioéster C8 se logra después de la exposición al hidruro de tributilestaño y AIBN. Una hidroboração del metileno dioxano con 9BBNH prepara entonces C8deOAmB para la entrada en la secuencia ICC.

Véase el esquema 16, figura 28.

Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente con macrolactona C8deOAmB. Se anticipa la combinación de C8deOBB1 y BB2 con el palladaciclo de 2ª generación Xphos de Buchwald, el fosfato de potasio y 3 equivalentes de agua efectuarán un acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para formar el dímero BB1-BB2 58. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido de un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 formará pentaeno 59. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de palladaciclo de 2ª generación Xphos formará toda la estructura del marco lineal de C8deOAmB 56. Después de la saponificación del éster metílico 60 con hidróxido de litio, una macrolactonación debería proporcionar la macrolactona 61. Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluyen la desprotección TMSE con complejo TBAF-tBuOH, desililación global con HF-piridina, descetalización con ácido trifluoroacético, y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina debe lograr la síntesis de C8deOAmB.

Ejemplo 5. C9-deoxy AmB

Síntesis total de C9deOAmB

Véase el esquema 17, figura 29.

De forma similar a la estrategia para acceder a AmB, se visualiza la síntesis de C9-deoxy AmB que surge de un esfuerzo de síntesis total. Para lograr esta síntesis, el único cambio en la estrategia de síntesis de AmB que tendría que realizarse es reemplazar BB1 con C9deOBB1. Se visualiza la síntesis de C9deOBB1 que surge de un acoplamiento de Horner-Wadsworth-Emmons de aldehído 14 y beta-ceto fosfonato 62. El estereocentro C-11 no se puede instalar a través de una hidrobioración diastereoselectiva, por lo tanto, para superar esta limitación, se ensambló 9-deoxy BB1 estereoselectivamente de forma lineal, comenzando con un MIDA boronato. Esta ruta aprovecha la capacidad de los MIDA boronatos para resistir una variedad de transformaciones de síntesis comunes.

Comenzando con alil MIDA boronato 63, una secuencia corta de ozonólisis, alilación de Brown, protección TBS e hidrobioración/oxidación da como resultado el aldehído 64. Durante esta secuencia inicial se descubrió que un blanqueador, en lugar del típico peróxido de hidrógeno/hidróxido de sodio el tratamiento oxidativo del producto de alilación de Brown inicial oxida de manera eficiente el enlace carbono-boro sin la descomposición del MIDA boronato. La exposición de 64 a dimetil metil fosfonato litiado seguida de oxidación Dess-Martin produce β -ceto fosfonato 65. Demostrando la naturaleza convergente de la estrategia de síntesis BB1, la combinación de 14 con 62 en un acoplamiento Horner-Wadsworth-Emmons proporciona éster α - β insaturado 66. La reducción del carbonilo con el catalizador (R)-CBS, seguido de la hidrogenación catalítica produce 67. Este intermedio C-9 deoxy BB1 contiene la estructura de carbono completa en el estado de oxidación correcto con toda la estereoquímica preinstalada. Solo se requiere una protección TBS para realizar un análogo C-9 deoxy BB1 listo para la desprotección MIDA boronato y el acoplamiento con BB2.

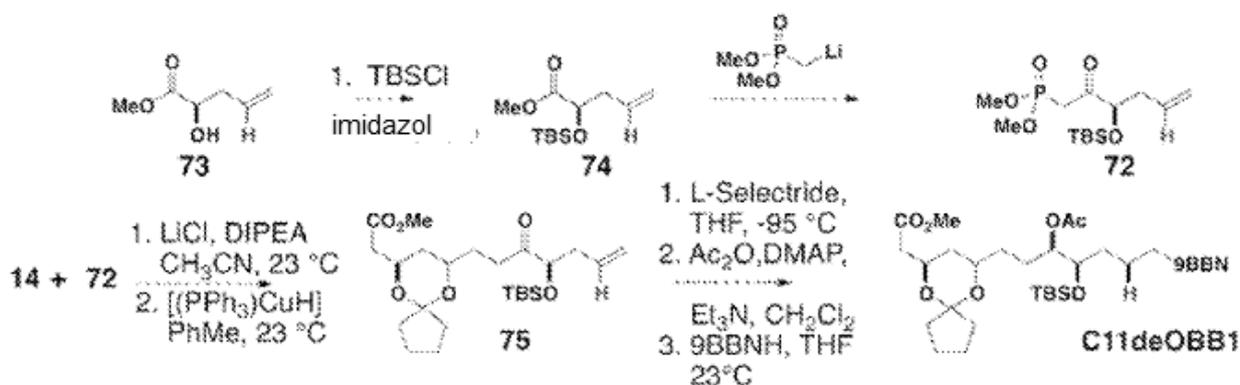
Véase el esquema 18, figura 30.

Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente con macrolactona C9deOAmB. Se anticipa la combinación de C9deOAmB, después de hidrólisis MIDA boronato con NaOH, y BB2 con palladaciclo de 2ª generación Xphos de Buchwald, fosfato de potasio y 3 equivalentes de agua efectuarán un acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura para formar el dímero BB1-BB2 68. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido de un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 formará el pentaeno 69. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de palladaciclo de 2ª generación XPhos formará la estructura lineal de carbono total de C9deOAmB 70.

Después de la saponificación del éster metílico 70 con hidróxido de litio, una macrolactonación debería proporcionar la macrolactona 71. Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluyen la desprotección TMSE con complejo TBAF-tBuOH, desililación global con La HF-piridina, la descetalización con ácido trifluoroacético y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina deberían lograr la síntesis de C9deOAmB.

Ejemplo 6. C11-deoxy AmB

Síntesis total de C11deOAmB



Esquema 19

De forma similar a la estrategia para acceder a AmB, se visualiza la síntesis de C8-deoxy AmB que surge de un esfuerzo de síntesis total. Para lograr esta síntesis, el único cambio en la síntesis de AmB que tendría que realizarse es reemplazar BB1 con C11deOBB1. Se visualiza la síntesis de C11deOBB1 que surge de un acoplamiento Horner-Wadsworth-Emmons de aldehído 14 y beta-ceto fosfonato 72.

Se visualiza la síntesis de C11deOBB1 comenzando con la siliación TBS del alfa-hidroxi éster 73. La adición de dimetil metil fosfonato litiado 17 en este éster debería proporcionar beta-ceto fosfonato 72. En condiciones de acoplamiento Horner-Wadsworth-Emmons, 72 deberían reaccionar con aldehído 14. La reducción posterior del carbonilo alfa-beta insaturado generado con reactivo de Stryker debe proporcionar la cetona 75. Una reducción de cetonas diastereoselectivas resultante de la exposición de 75 a L-Selectride, seguido de la acilación del alcohol resultante y la hidrobioración del dioxano de metileno prepara C11deOAmB para el acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura con BB2.

Véase el esquema 20, figura 31.

Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente con macrolactona C11deOAmB. Se anticipa la combinación de C11deOBB1 y BB2 con el palladaciclo de 2ª generación Xphos de Buchwald, fosfato de potasio y 3 equivalentes de agua que efectuarán un acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para formar el dímero BB1-BB2 76. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido por un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 formará el pentaeno 77. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de palladaciclo de 2ª generación XPhos formará toda la estructura de carbono lineal de C11deOAmB 78. Después de la saponificación del éster metílico 78 con hidróxido de litio, una macrolactonación debería proporcionar macrolactona 79.

Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluyen desprotección TMSE con complejo TBAF-tBuOH, desililación global con HF-piridina, descetalización con ácido trifluoroacético, y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina debe lograr la síntesis de C11deOAmB.

Ejemplo 7. C13-deoxy AmB

Síntesis total de C13deOAmB

Véase el esquema 21, figura 32.

En la figura 11 se presenta un enfoque para la síntesis de C13deOAmB. Al generar un intermedio adecuadamente protegido, el alcohol C-13 se puede activar para reducirlo mediante conversión a otro cetal, tiocetal o eliminación a un dihidropirano C-13, C-14. Tras la activación del alcohol C-13, podría reducirse a un simple átomo de hidrógeno. Luego, una serie de eliminaciones del grupo protector completaría la síntesis de C13deOAmB.

La síntesis de C13deOAmB comienza con la protección de Fmoc del nitrógeno de micosamina, la persililación de todos los alcoholes, excepto el cetal C13 como éteres de siliolo TES, y finalmente una instalación de Misunobu del éster de TMSE para proporcionar el intermedio 80 totalmente protegido. Entonces, la posición C-13 se convierte fácilmente con etano tior y ácido en tiocetal de etilo 81. La oxidación de 81 con mCPBA proporciona un sulfóxido que se puede eliminar en condiciones reductoras con trietilsilano en DCM. Con 82 en cuestión, una serie de eliminaciones de grupos protectores que incluyen eliminación de TMSE con fluoruro de tetrabutilamonio, desililación de TES global con complejo de HF-piridina y una desprotección de Fmoc final con piperidina podría permitir el acceso a C13deOAmB.

Ejemplo 8. C15-deoxy AmB

Síntesis total de C15deOAmB

Véase el esquema 22, figura 33.

De forma similar a la estrategia para acceder a AmB, se visualiza la síntesis de C15-deoxy AmB que surge de un esfuerzo de síntesis total. Para lograr esta síntesis, el único cambio en la estrategia de síntesis de AmB que tendría que realizarse es reemplazar BB2 con C15deOAmB. Se visualiza la síntesis de C15deOBB1 que surge de la glucosilación del alcohol alílico 83, que carece del alcohol C15, con un donante de azúcar micosamina 24.

La síntesis de alcohol alílico 83 comienza con L-(-)- arabitol y continúa a través de la misma secuencia de síntesis que BB2 toda la ruta a través de la lactonación selectiva del grupo diastereotópico que genera la lactona 86. A partir de este punto de ramificación, esterificación de metilo, seguido de activación el alcohol C15 para la eliminación como el tiocarbonilo, y la desoxigenación resultante del tipo Barton-McCombie promovida por el hidruro de tributilestaño y la AIBN deberían proporcionar lactona desoxigenada 87.

Con lactona 87 en cuestión, la desbencilación, tras la exposición de 87 a paladio sobre carbono e hidrógeno, seguido de oxidación de Pinnick, y luego la reacción de Mitsunobu con TMS-etanol debería proporcionar un diéster sustituido diferencialmente capaz de saponificar selectivamente con hidróxido de sodio para proporcionar ácido 88. La formación de cloruro ácido de 88 con cloruro de oxalilo seguido del acoplamiento de Stille con olefina bismetalada debería proporcionar la cetona 90 alfa insaturada. La reducción diaestereoselectiva de la cetona 90 al alcohol alílico 83 podría lograrse con una reducción de CBS lista para glucosilación con 24 Aprovechando la plataforma de asistencia anquimérica para la beta-glucosilación controlada, la combinación de 83 y 24 en presencia de triflato de cloro-metilpiridinio regulado debería proporcionar a 91 con excelente selectividad beta. El grupo director de TDMB podría eliminarse después de la exposición a CSA en hexafluoroisopropanol, tert-butanol y cloruro de metileno, revelando alcohol libre 92. Una secuencia de tres etapas de oxidación, reducción de la cetona resultante y sililación debería acceder al TBS éter 93. La yodo-degermilación después de la exposición al cloruro de difenilfosforilo y el LiHMDS podría tener acceso al acetal fosfonato de ceteno 95. Un acoplamiento de Stille selectivo a un estannano de tributilo debería lograr la síntesis de C15deOBB2.

Véase el esquema 23, figura 34; y esquema 24, figura 35.

Con los cuatro bloques de construcción en cuestión, ahora se pueden ensamblar usando la plataforma de acoplamiento cruzado iterativo para generar rápidamente con macrolactona C15deOAmB. Se anticipa la combinación de BB1 y C15deOBB2 con el palladaciclo de 2ª generación Xphos de Buchwald, fosfato de potasio, y 3 equivalentes de agua efectuarán un acoplamiento cruzado Suzuki-Miyaura para formar el dímero BB1-BB2 96. El intercambio de Pinacol del MIDA boronato, seguido de un segundo acoplamiento de Suzuki con BB3, esta vez con el palladaciclo XPhos-Generation 2 formará el pentaeno 97. Una liberación in situ del MIDA boronato a un ácido borónico libre con hidróxido de sodio en presencia del paladio de palladaciclo de 2ª generación Xphos formará toda la estructura de carbono lineal de C15deOAmB 98. Después de la saponificación del éster metílico 98 con hidróxido de litio, una macrolactonación debería proporcionar macrolactona 99. Una serie de eliminaciones del grupo protector que incluyen la desprotección TMSE con complejo TBAF-tBuOH, desililación global con HF-piridina, descetalización con ácido trifluoroacético, y la reducción de Staudinger de la azida C3' con trimetilfosfina debe lograr la síntesis de C15deOAmB.

Ejemplo 9. C15-desoxi AmB

Acilación selectiva

Véase el esquema 25, figura 36.

Una segunda estrategia que podría lograr un C15deOAmB se resume en la figura 13. Al producir un intermedio adecuadamente protegido, una reacción de acilación selectiva podría proporcionar únicamente un derivado de acilo C15. Con este alcohol protegido diferencialmente en cuestión, la protección de los alcoholes restantes, seguida por la desacilación y la desoxigenación del alcohol C-15 ahora libre podría llegar a un intermedio que es solo una serie de desprotecciones lejos de C15deOAmB.

Como se muestra en el esquema 25, comenzando con AmB una serie de manipulaciones de grupos protectores que incluyen formación de fenil acilo, formación de metil cetil, esterificación de metilo usando diazometano y formación de acetal selectivo del diol C,3-C,5 y el diol C,9-C,11 como p-metoxi bencil acetales logra al intermedio 100 adecuadamente protegido. La acilación de 100 con p-nitro fenil anhídrido catalizado por DMAP acila selectivamente la posición C-15. Con este alcohol 101 protegido diferencialmente en cuestión, una secuencia de persililación de los alcoholes restantes, seguida de desacilación, activación del alcohol C-15 ahora libre como tiocarbonilo y desoxigenación radical promovida por hidruro de tributilestaño y AIBN debería lograr el intermedio 102. Una secuencia de desprotección final de la eliminación de los grupos TES con HF-piridina, seguida de hidrólisis de cetil catalizada por CSA, saponificación de éster metílico con hidróxido de litio y diacilación enzimática final debería proporcionar acceso a C15deOAmB.

Ejemplo 10. C3'-deamino AmB

Síntesis híbrida

Véase el esquema 26, figura 37.

5 La síntesis de C3'deAAmB se basa en la glucosilación de la estrategia de anfotericina B 103 usada en la síntesis de C2'deoxiAmB por nuestro grupo previamente. Wilcock, BC et al., J Am Chem Soc 135:8488 (2013). Se anticipa la glucosilación 103 con el donante de azúcar deamino 104 para lograr la estructura de carbono completo de C3'deaminoAmB. La posterior eliminación del grupo protector debería proporcionar un acceso eficiente a este derivado.

10 La síntesis de 104 comienza con PMB éter 105, accesible desde 2-furil metil cetona como se describe en el esquema 8. La apertura del epóxido 105 con un hidruro genera selectivamente alcohol C2' 106. Introducción del grupo director ZDMB usando EDC y DMAP, seguido de silylación TBS del alcohol restante proporciona piran 107. La eliminación de DDQ del grupo protector de PMB y el intercambio de un tricloroacetimidato genera donante de azúcar C3'deamino 104. Con 104 en cuestión, se anticipa que la glucosilación procederá con selectividad beta excepcional bajo las condiciones del triflato de cloro-metil piridinio regulado para proporcionar 109. Entonces se espera que el grupo director de ZDMB se elimine en condiciones de Staudinger con trimetilfosfina. Una secuencia de oxidación, reducción del alcohol 110 invertirá entonces la estereoquímica en C2' y proporcionaría el alcohol 111. Una secuencia de desprotección de desililación con HF-piridina, eliminación de éster alílico con Pd(PPh₃)₄ y ácido tiosalicílico e hidrólisis de metil cetal CSA en agua y dimetilsulfóxido (DMSO) deberían proporcionar acceso a C3'deAAmB.

Ejemplo 11. C4'-deoxy AmB

Síntesis del híbrido

Véase el esquema 27, figura 38.

20 La síntesis de C4'deOAmB se basa en la glucosilación de la estrategia de anfotericina B 103 usada en la síntesis de C2'deoxiAmB por nuestro grupo previamente. Wilcock, BC et al., J Am Chem Soc 135:8488 (2013). Se anticipa la glucosilación 103 con el donante de azúcar desoxigenado 112 para lograr la estructura de carbono completo de C4'deoxiAmB. La posterior eliminación del grupo protector debería proporcionar un acceso eficiente a este derivado.

25 La síntesis de 112 comienza con PMB éter 113, accesible desde 2-furil metil cetona como se describe en el esquema 8. El epóxido 113 se abre eficientemente con azida de sodio, seguido por la introducción del grupo director ZDMB usando EDC y DMAP que genera TBS éter 114. Luego se anticipa la desililación tras el tratamiento con HF que proporciona un alcohol libre en C4'. El alcohol C4' podría luego eliminarse después de un procedimiento de dos etapas de activación a un tiocarbonilo, seguido de desoxigenación radical con hidruro de tributilestano y AIBN para proporcionar azida 115. La eliminación de DDQ del grupo protector PMB y el intercambio de un tricloroacetimidato generarían entonces donante de C4'deoxy azúcar 112. Con 112 en cuestión, se anticipa que la glucosilación procederá con excepción de selectividad beta en condiciones de triflato de cloro-metilpiridinio regulado para proporcionar 117. Entonces se espera que el grupo director de ZDMB se elimine bajo condiciones de Staudinger con trimetilfosfina con reducción concomitante de la azida C3' a una amina. La reprotcción con Fmoc-succinimida proporcionaría entonces el alcohol 118. Una secuencia de oxidación, reducción del alcohol # invertirá la estereoquímica en C2' y proporcionaría el alcohol 119. Una secuencia de desprotección de desililación con HF-piridina, eliminación de éster alílico con Pd(PPh₃)₄, y ácido tiosalicílico, e hidrólisis de metilcetal CSA en agua y dimetilsulfóxido (DMSO) deberían proporcionar acceso a C4'deOAmB.

Ejemplo 12. Evaluación in vitro de la actividad biológica

40 Cada derivado propuesto en este documento se ensaya respecto a la actividad biológica contra células de levadura y humanas para determinar su índice terapéutico. Un experimento de microdilución en caldo determina la MIC (concentración mínima inhibitoria) de cada derivado contra *S. cerevisiae* y la *C. albicans* clínicamente relevante, estableciendo así la actividad antifúngica de cada nuevo derivado. Para probar la toxicidad contra las células humanas, cada compuesto se expone a un ensayo de hemólisis contra los glóbulos rojos que determina la concentración requerida para causar una lisis del 90% de los glóbulos rojos humanos (EH₉₀). Además, cada compuesto está expuesto a células del túbulo renal primario humano para determinar la toxicidad de cada compuesto contra las células del riñón.

45 Estos ensayos, cuando se comparan con los valores conocidos de AmB frente a las mismas líneas celulares, determinan la mejora en el índice terapéutico de cada compuesto.

Ejemplo 13. Evaluación in vivo de la actividad biológica

50 Las eficacias antifúngicas de AmBMU y AmBAU se probaron en un modelo de ratón de candidiasis diseminada. En este experimento, se infectaron ratones neutropénicos con *C. albicans* a través de la vena de la cola, y luego 2 horas después de la infección, los ratones se trataron con una sola inyección intraperitoneal de AmB, AmBMU o AmBAU. Luego, 2, 6, 12 y 24 horas después de la infección se sacrificaron los ratones y se cuantificó la carga fúngica presente en sus riñones. Los resultados se muestran en la figura 39. Tanto AmBMU como AmBAU fueron sustancialmente más eficaces que AmB para reducir la carga fúngica presente en los riñones en las tres dosis probadas (esto es, 1, 4 y 16 mg/kg). Las diferencias fueron más pronunciadas a la dosis de 16 mg/kg a las 24 horas después de la inoculación. En relación con AmB, AmBMU redujo la carga fúngica en 1.2 unidades logarítmicas ($p \leq 0.001$), y AmBAU redujo la carga fúngica en casi 3 unidades logarítmicas ($p \leq 0.0001$). Se especula que un perfil farmacológico mejorado, potencialmente

debido a una gran solubilidad en agua, puede contribuir a las mejoras inesperadas y dramáticas en la actividad antifúngica in vivo para los nuevos compuestos.

En un conjunto separado de experimentos, se evaluó la toxicidad aguda mediante administración intravenosa única de 1, 2, 4, 8, 16, 32 o 64 mg/kg de AmB o sus derivados a ratones sanos, seguido de control de la letalidad. Los resultados se muestran en la figura 40. Todos los ratones en el grupo de dosis de AmB de 4 mg/kg murieron en segundos. AmBAU fue drásticamente menos tóxico con una letalidad > 50% que no se alcanza hasta el grupo de dosis de 64 mg/kg. Sorprendentemente, todos los ratones dosificados con 64 mg/kg de AmBMU sobrevivieron sin toxicidad observable.

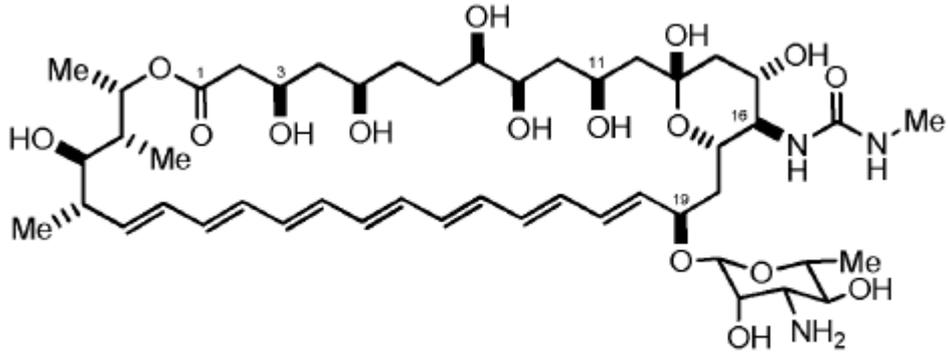
Referencias

- [1] a)D. Ellis, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002, 49, 7; b)J. R. Rees, R. W. Pinner, R. A. Hajjeh, M. E. Brandt, A. L. Reingold, *Clinical Infectious Diseases* 1998, 27, 1138; c)L. R. Asmundsdottir, H. Erlendsdottir, M. Gottfredsson, *Journal of Clinical Microbiology* 2002, 40, 3489.
- [2] a)P. Eggimann, J. Garbino, D. Pittet, *Lancet Infectious Diseases* 2003, 3, 772; b)C. A. Martin, *Journal of Pharmacy Practice* 2005, 18, 9; c)M. M. McNeil, S. L. Nash, R. A. Hajjeh, M. A. Phelan, L. A. Conn, B. D. Plikaytis, D. W. Warnock, *Clinical Infectious Diseases* 2001, 33, 641; d)R. D. Cannon, E. Lamping, A. R. Holmes, K. Niimi, K. Tanabe, M. Niimi, B. C. Monk, *Microbiology-Sgm* 2007, 153, 3211; e)S. J. Howard, I. Webster, C. B. Moore, R. E. Gardiner, S. Park, D. S. Perlin, D. W. Denning, *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006, 28, 450.
- [3] a)M. A. Pfaller, D. J. Diekema, A. L. Colombo, C. Kibbler, K. P. Ng, D. L. Gibbs, V. A. Newell, *Journal of Clinical Microbiology* 2006, 44, 3578; b)M. Hakki, J. F. Staab, M. A. Marr, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2006, 50, 2522; c)K. Barker, P. Rogers, *Current Infectious Disease Reports* 2006, 8, 449.
- [4] G. Deray, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2002, 49, 37.
- [5] J. Mora-Duarte, R. Betts, C. Rotstein, A. L. Colombo, L. Thompson-Moya, J. Smietana, R. Lupinacci, C. Sable, N. Kartsonis, J. Perfect, C. I. C. S, *New England Journal of Medicine* 2002, 347, 2020.
- [6] T. J. Walsh, R. W. Finberg, C. Arndt, J. Hiemenz, C. Schwartz, D. Bodensteiner, P. Pappas, N. Seibel, R. N. Greenberg, S. Dummer, M. Schuster, J. S. Holcenberg, N. I. A. I. D. M. S. Grp, *New England Journal of Medicine* 1999, 340, 764.
- [7] a)P. J. Cagnoni, T. J. Walsh, M. M. Prendergast, D. Bodensteiner, S. Hiemenz, R. N. Greenberg, C. A. S. Arndt, M. Schuster, N. Seibel, V. Yeldandi, K. B. Tong, *Journal of Clinical Oncology* 2000, 18, 2476; b)H. W. Murray, *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2004, 71, 787.
- [8] A. Wong-Beringer, R. A. Jacobs, B. J. Guglielmo, *Clinical Infectious Diseases* 1998, 27, 603.
- [9] a)B. C. Monk, A. Goffeau, *Science* 2008, 321, 367; b)J. Bolard, *Biochimica Et Biophysica Acta* 1986, 864, 257.
- [10] a)G. R. Keim, P. L. Sibley, Y. H. Yoon, J. S. Kulesza, I. H. Zaidi, M. M. Miller, J. W. Poutsiaika, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1976, 10, 687; b)W. G. Ellis, R. A. Sobel, S. L. Nielsen, *The Journal of Infectious Diseases* 1982, 146, 125; c)M. Cheron, B. Cybulska, J. Mazerski, J. Grzybowska, A. Czerwinski, E. Borowski, *Biochemical Pharmacology* 1988, 37, 827; d)M. J. Driver, A. R. Greenlees, D. T. MacPherson, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* 1992, 3155; e)M. Slisz, B. Cybulska, J. Mazerski, J. Grzybowska, E. Borowski, *The Journal of Antibiotics* 2004, 57, 669; f)A. M. Szpilman, D. M. Cereghetti, J. M. Manthorpe, N. R. Wurtz, E. M. Carreira, *Chemistry - A European Journal* 2009, 15, 7117; g)A. Finkelstein, R. Holz, *Aqueous pores created in thin lipid membranes by the polyene antibiotics nystatin and AmB membranes. Lipid Bilayers and Antibiotics*, Dekker, New York, 1973; h)T. E. Andreoli, *Annals of the New York Academy of Sciences* 1974, 235, 448; i)B. De Kruijff, W. J. Gerritsen, A. Oerlemans, R. A. Demel, L. L. M. van Deenen, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes* 1974, 339, 30; j)M. Baginski, H. Resat, E. Borowski, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* 2002, 1567, 63; k)D. M. Cereghetti, E. M. Carreira, *Synthesis* 2006, 6, 914; l)R. Zietse, R. Zoutendijk, E. J. Hoorn, *Nat Rev Nephrol* 2009, 5, 193.
- [11] K. C. Gray, D. S. Palacios, I. Dailey, M. M. Endo, B. E. Uno, B. C. Wilcock, M. D. Burke, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2012, 109, 2234.
- [13] a)K. C. Duggan, D. J. Hermanson, J. Musee, J. J. Prusakiewicz, J. L. Scheib, B. D. Carter, S. Banerjee, J. A. Oates, L. J. Marnett, *Nature Chemical Biology* 2011, 7, 803; b)I. J. Letourneau, A. J. Slot, R. G. Deeley, S. P. C. Cole, *Drug Metabolism and Disposition* 2007, 35, 1372; c)K. Koike, C. J. Oleschuk, A. Haimeur, S. L. Olsen, R. G. Deeley, S. P. C. Cole, *Journal of Biological Chemistry* 2002, 277, 49495; d)B. S. Hendriks, K. M. Seidl, J. R. Chabot, *Bmc Systems Biology* 2010, 4; e)Z. A. Knight, K. M. Shokat, *Chemistry & Biology* 2005, 12, 621; f)W. Davidson, L. Frego, G. W. Peet, R. R. Kroe, M. E. Labadia, S. M. Lukas, R. J. Snow, S. Jakes, C. A. Grygon, C. Pargellis, B. G. Werneburg, *Biochemistry* 2004, 43, 11658; g)M. Neant-Fery, R. D. Garcia-Ordóñez, T. P. Logan, D. J. Selkoe, L. Li, L. Reinstatler, M. A. Leissring, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2008, 105, 9582.

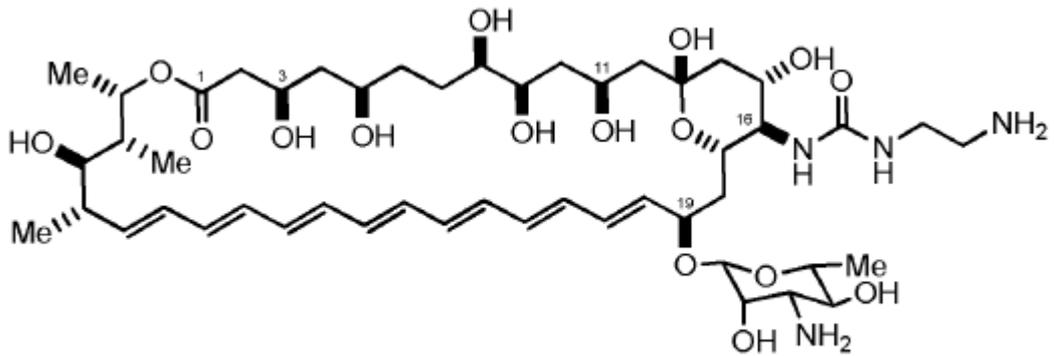
- [14] a)P. Ganis, Avitabil.G, Mechlins.W, Schaffne.Cp, Journal of the American Chemical Society 1971, 93, 4560; b)K. N. Jarzemska, D. Kaminski, A. A. Hoser, M. Malinska, B. Senczyna, K. Wozniak, M. Gagos, Crystal Growth & Design 2012, 12, 2336.
- 5 [15] a)W. Mechlinski, C. Schaffner, P., The Journal of Antibiotics 1972, 25, 256; b)L. Falkowski, A. Jarzelski, B. Stefanka, E. Bylec, E. Borowski, The Journal of Antibiotics 1980, 33, 103; c)D. T. MacPherson, D. F. Corbett, B. C. Costello, M. J. Driver, A. R. Greenlees, W. S. Maclachlan, C. T. Shanks, A. W. Taylor, Recent advances in the chemistry of anti-infective agents, Royal Society of Chemistry, 1993; d)D. Corbett, F., D. K. Dean, A. R. Greenlees, D. T. MacPherson, The Journal of Antibiotics 1995, 48, 509; e)D. S. Palacios, T. M. Anderson, M. D. Burke, Journal of the American Chemical Society 2007, 129, 13804; f)D. S. Palacios, I. Dailey, D. M. Siebert, B. C. Wilcock, M. D. Burke, Proceedings of the National Academy of Sciences 2011, 108, 6733.
- 10 [16] H. Maeda, M. Suzuki, H. Sugano, K. Matsumoto, Synthesis 1988, 5, 401.
- [17] Y. Ichikawa, Y. Matsukawa, M. Isobe, Journal of the American Chemical Society 2006, 128, 3934.
- [18] D. S. Palacios, University of Illinois at Urbana-Champaign (Urbana, IL), **2011**.
- 15 [19] a)V. Paquet, E. M. Carreira, Organic Letters 2006, 8, 1807; b)V. Paquet, A. A. Volmer, E. M. Carreira, Chemistry European Journal 2008, 14, 2465.
- [20] a)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, Y. Ogawa, T. K. Chakraborty, Journal of the American Chemical Society 1988, 110, 4696; b)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, T. K. Chakraborty, Y. Ogawa, Journal of the American Chemical Society 1988, 110, 4685; c)K. C. Nicolaou, R. A. Daines, J. Uenishi, W. S. Li, D. P. Papahatjis, T. K. Chakraborty, Journal of the American Chemical Society 1988, 110, 4672.
- 20 [21] a)E. P. Gillis, M. D. Burke, Journal of the American Chemical Society 2007, 129, 6716; b)K. C. G. Suk Joong Lee, James S. Paek, and Martin D. Burke, Journal of the American Chemical Society 2008, 130, 466; c)E. M. Woerly, A. H. Cherney, E. K. Davis, M. D. Burke, Journal of the American Chemical Society 2010, 132, 6941; d)S. Fujii, S. Y. Chang, M. D. Burke, Angewandte Chemie-International Edition 2011, 50, 7862; e)E. P. Gillis, M. D. Burke, Aldrichimica Acta 2009, 42, 17.
- 25 [22] Y. Gu, B. B. Snider, Organic Letters 2003, 5, 4385.
- [23] A. Soriente, M. De Rosa, M. Stanzione, R. Villano, A. Scettri, Tetrahedron: Asymmetry 2001, 12, 959.
- [24] E. P. Gillis, M. D. Burke, Journal of the American Chemical Society 2008, 130, 14084.

REIVINDICACIONES

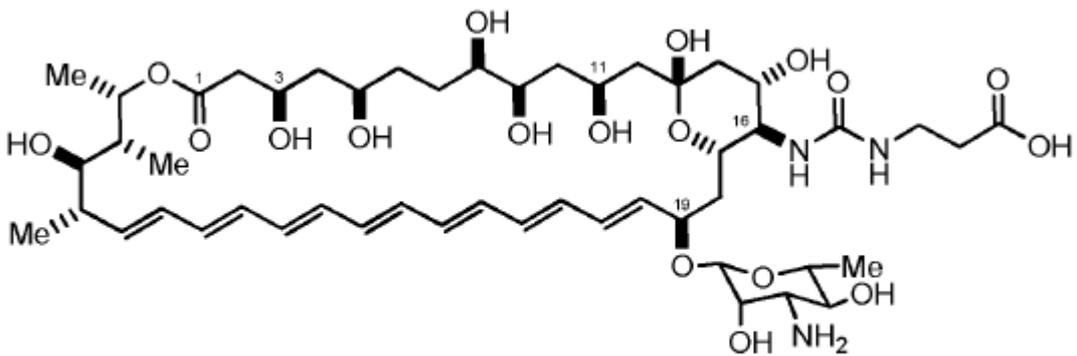
1. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el compuesto que se selecciona de



AmBMU,



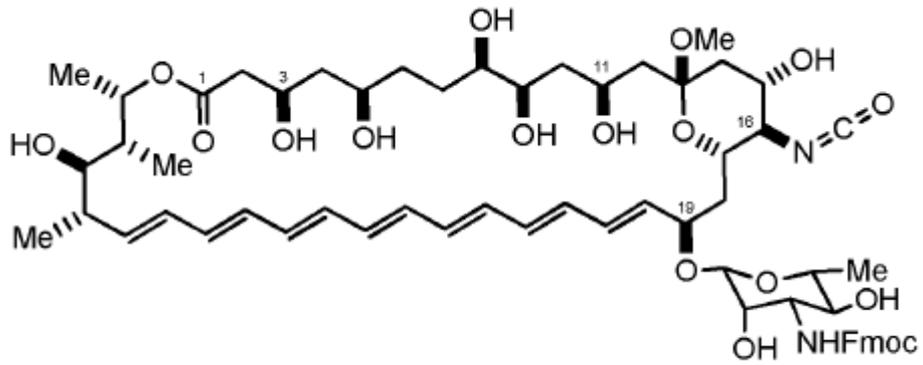
AmBAU, γ



AmBCU.

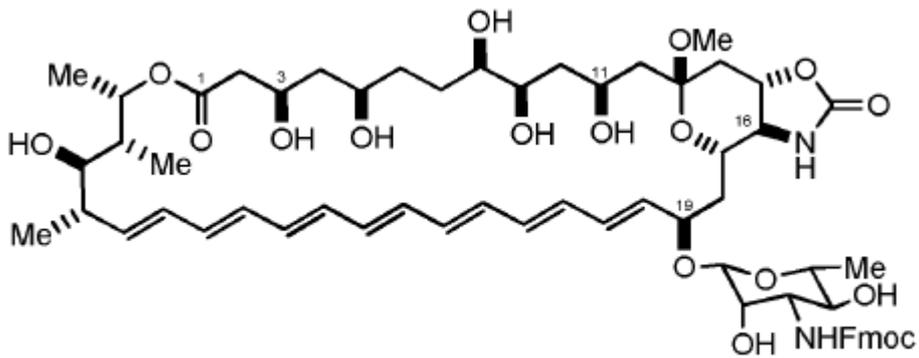
5

2. Compuesto X



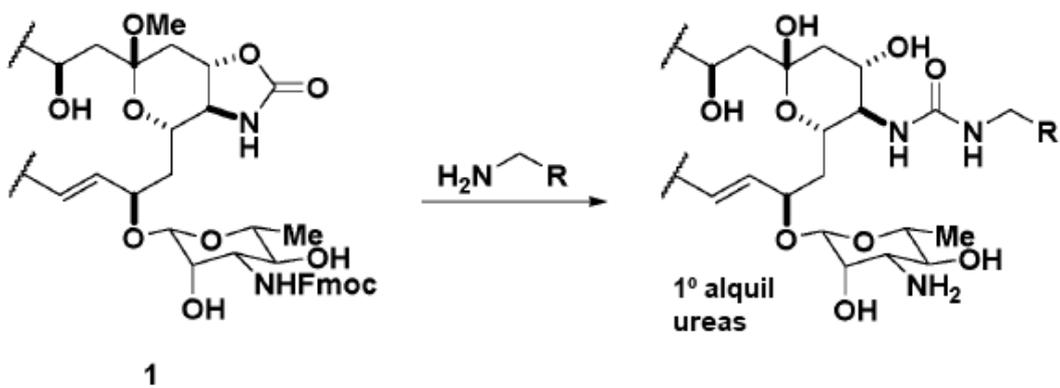
X.

3. Compuesto 1



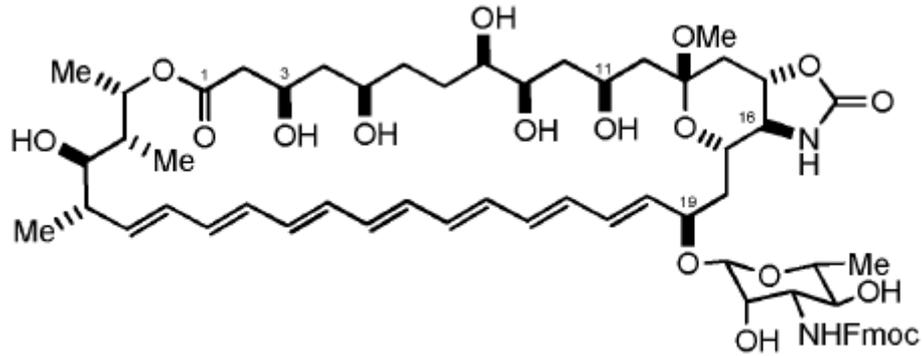
1.

5 4. Un método de preparación de un derivado de anfotericina B de urea C16 según la transformación mostrada en el esquema 2:



Esquema 2

en el que 1 representa



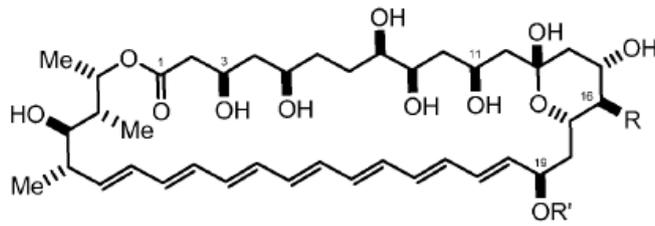
1; y

R se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ y $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$.

5. Un método de inhibición del crecimiento de un hongo, que comprende poner en contacto un hongo con una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1, con la condición de que el método no sea un método de tratamiento del cuerpo humano o animal.
6. Un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una infección por hongos en un sujeto.
7. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto se administra por vía oral.
8. El compuesto para uso de la reivindicación 6, en el que el compuesto se administra por vía intravenosa.
10. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la reivindicación 1; y un portador farmacéuticamente aceptable.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación oral.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica es una forma de dosificación intravenosa.

15

Figura 1



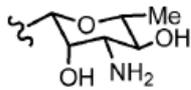
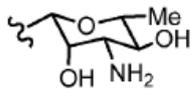
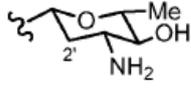
Compuesto	R	R'
anfotericina B (AmB)	COOH	
anfotericina B metil ester (AmBME)	COOMe	
anfoternolida (AmdeB)	COOH	H
C2' desoxi anfotericina B (C2'deOAmB)	COOH	

Figura 2

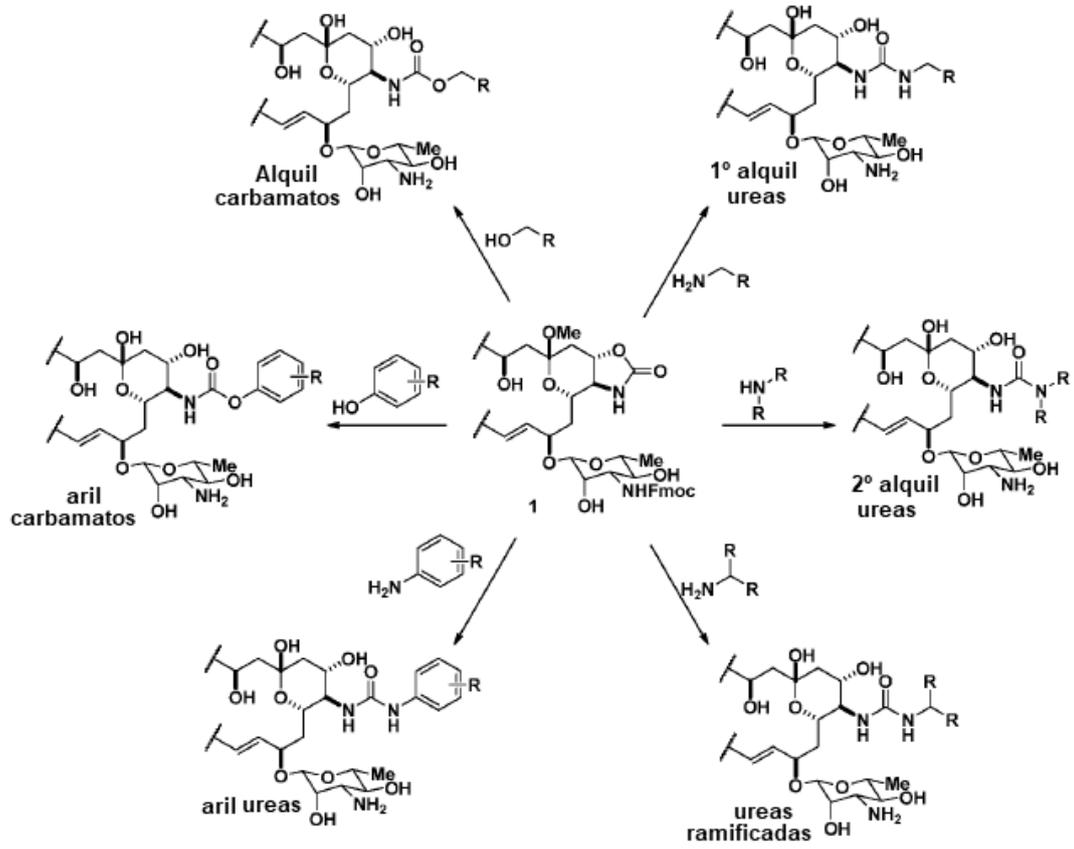


Figura 3

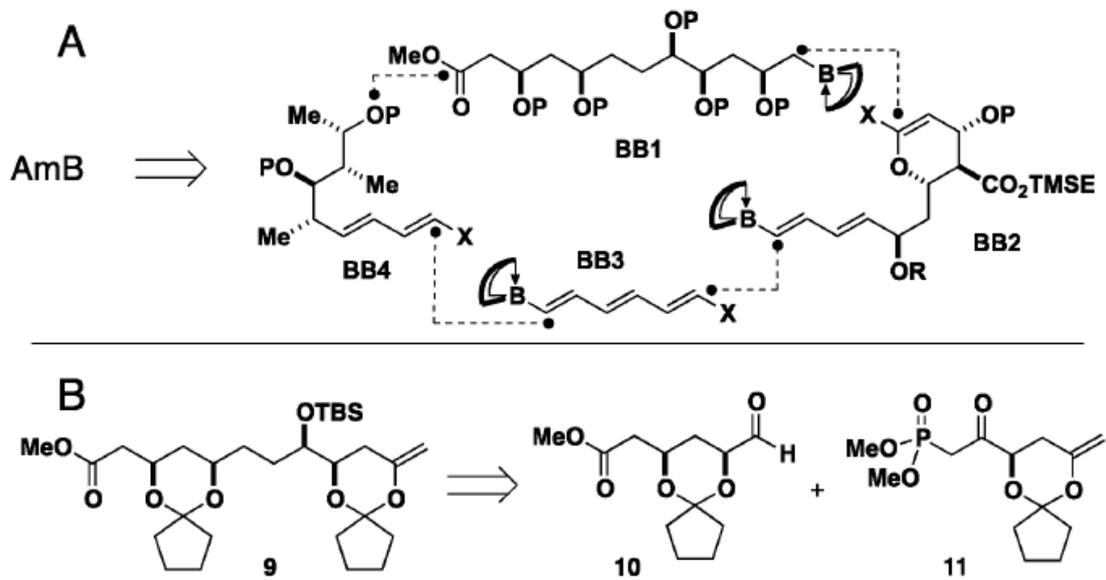


Figura 4

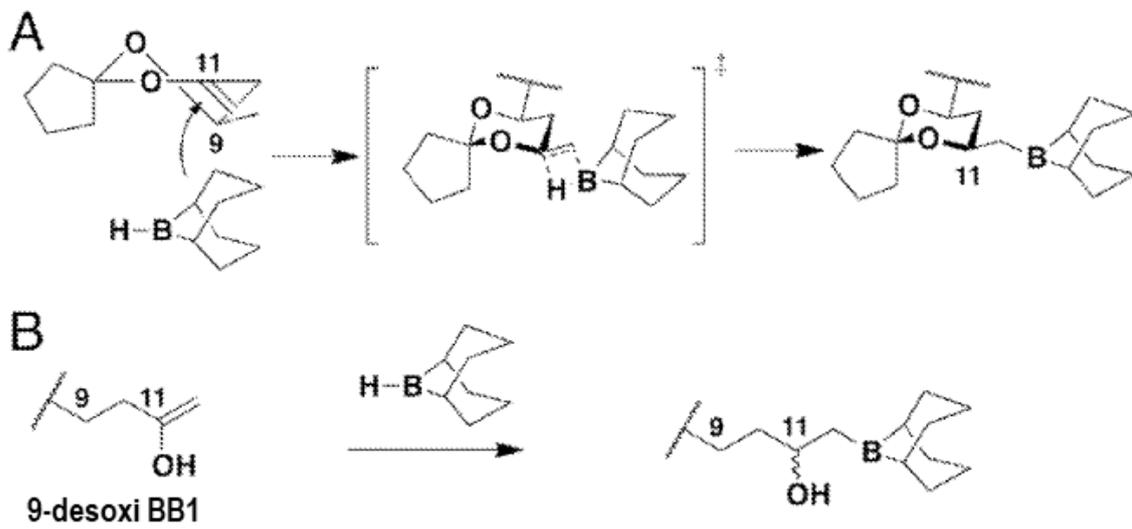


Figure 5

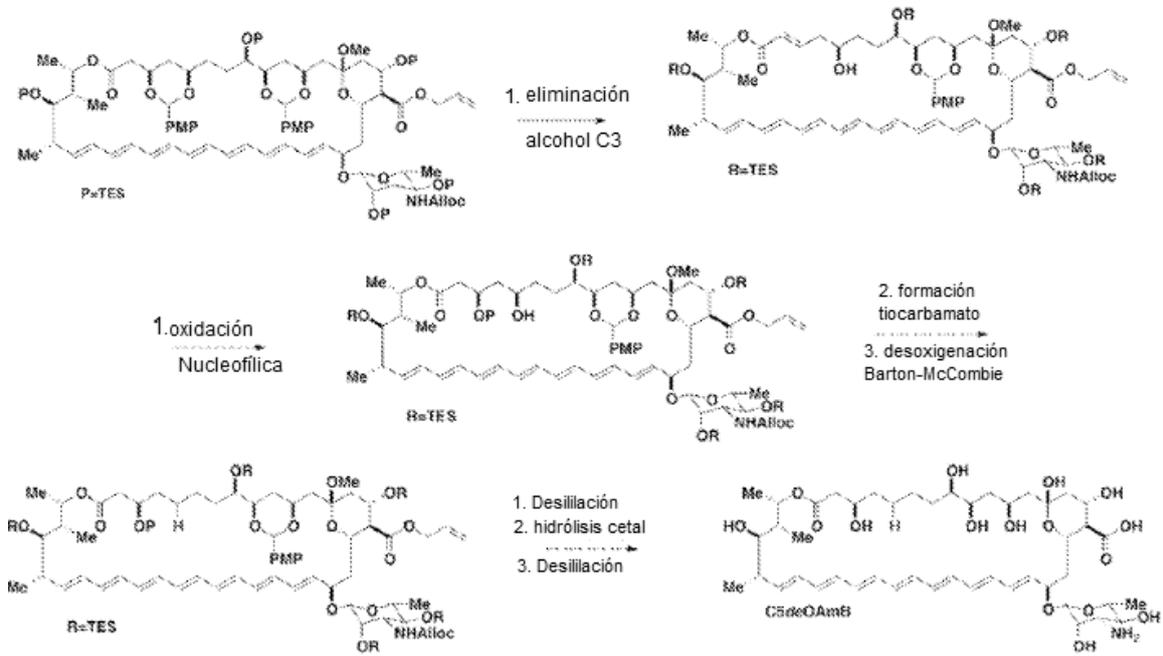


Figura 6

síntesis total mediante acoplamiento cruzado iterativo

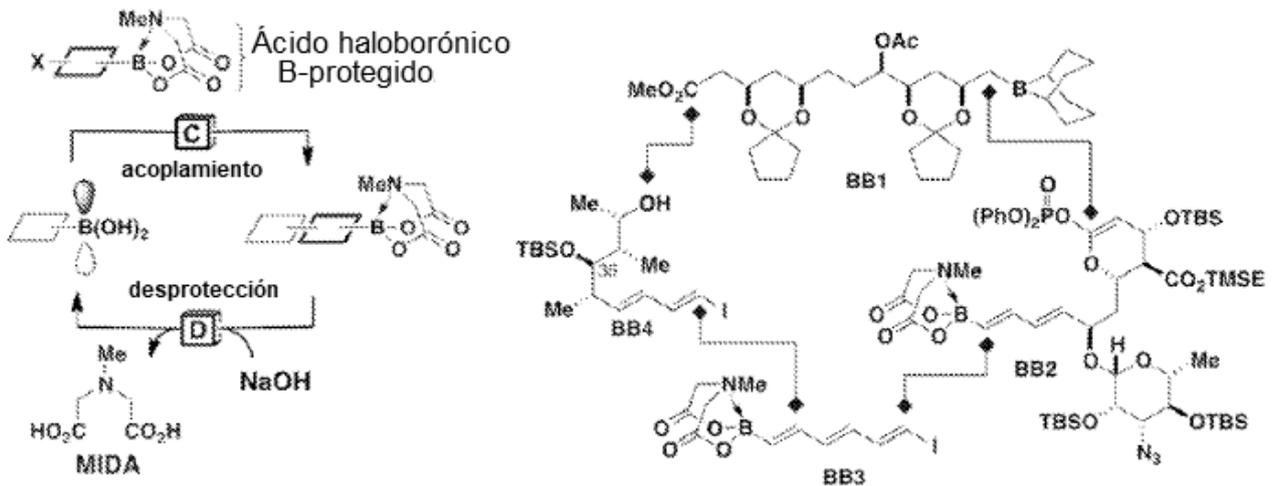


Figura 7

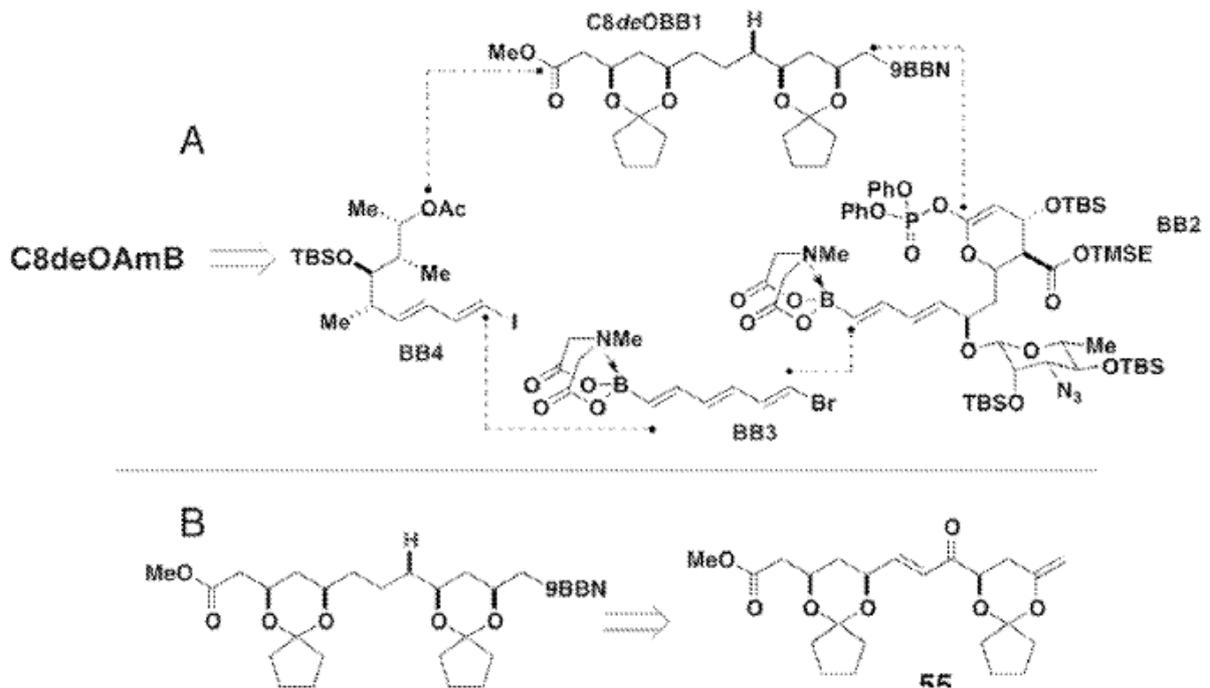
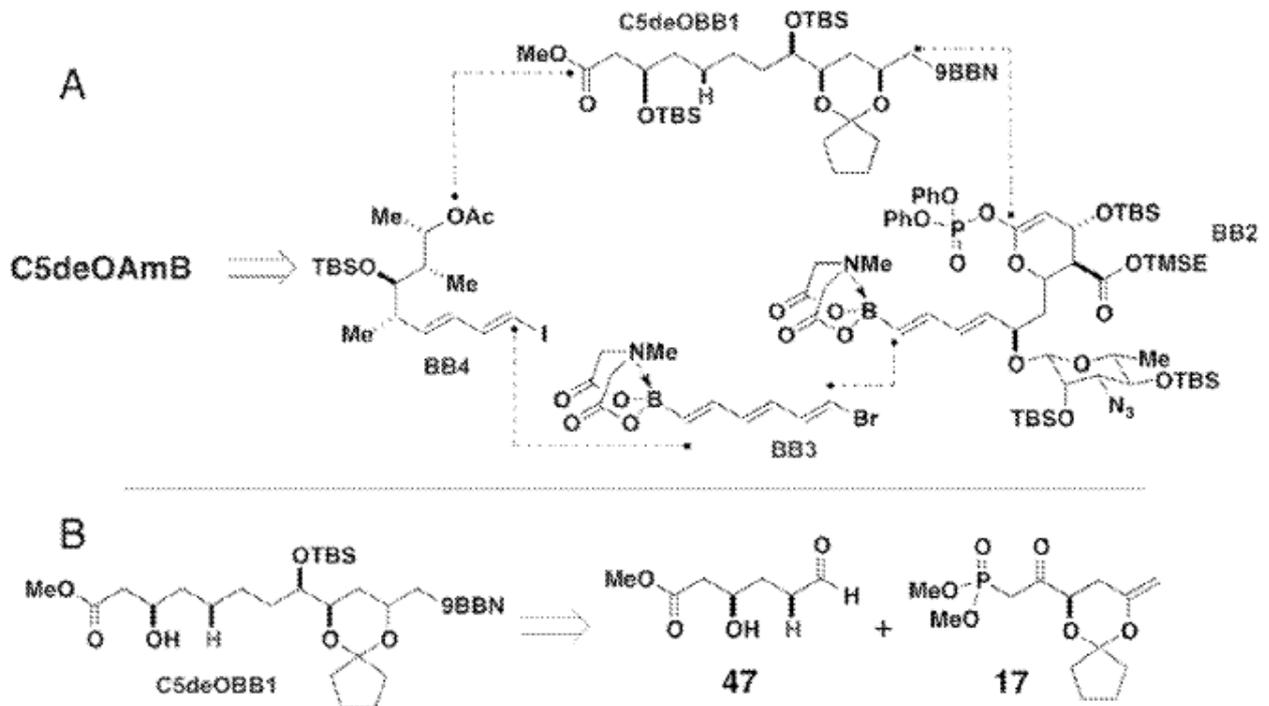


Figura 9

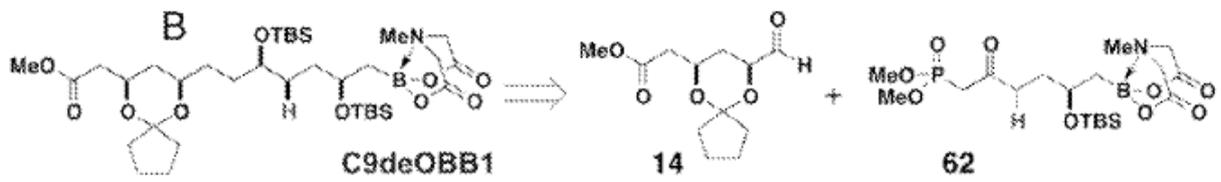
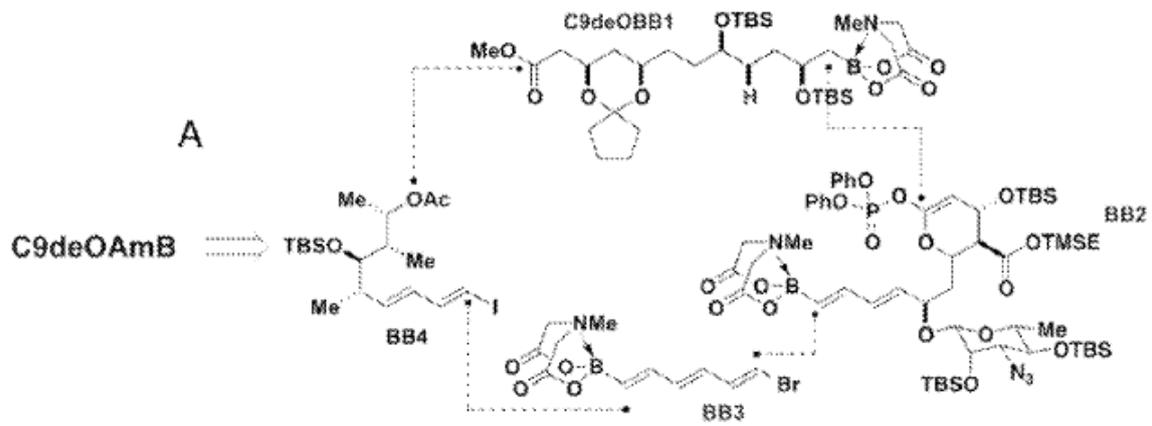


Figura 10

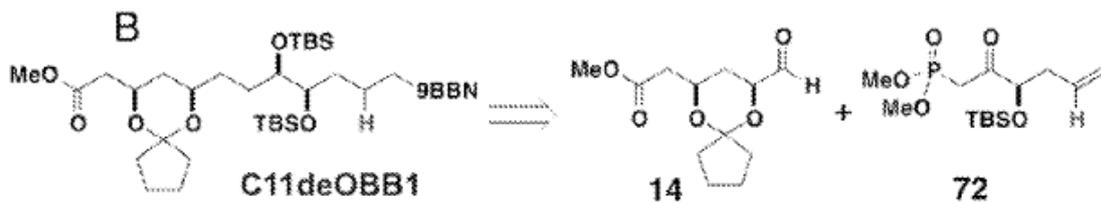
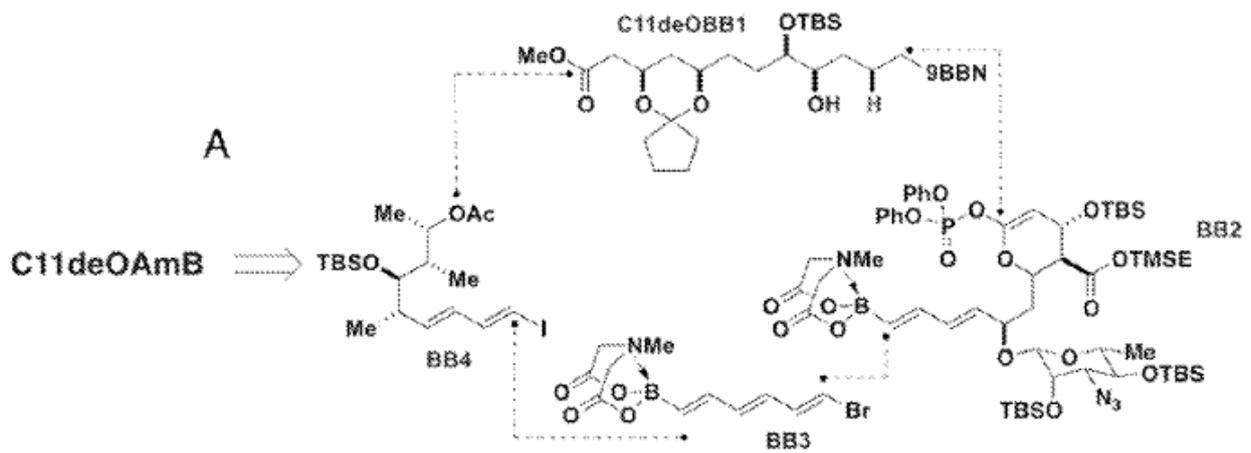


Figura 11

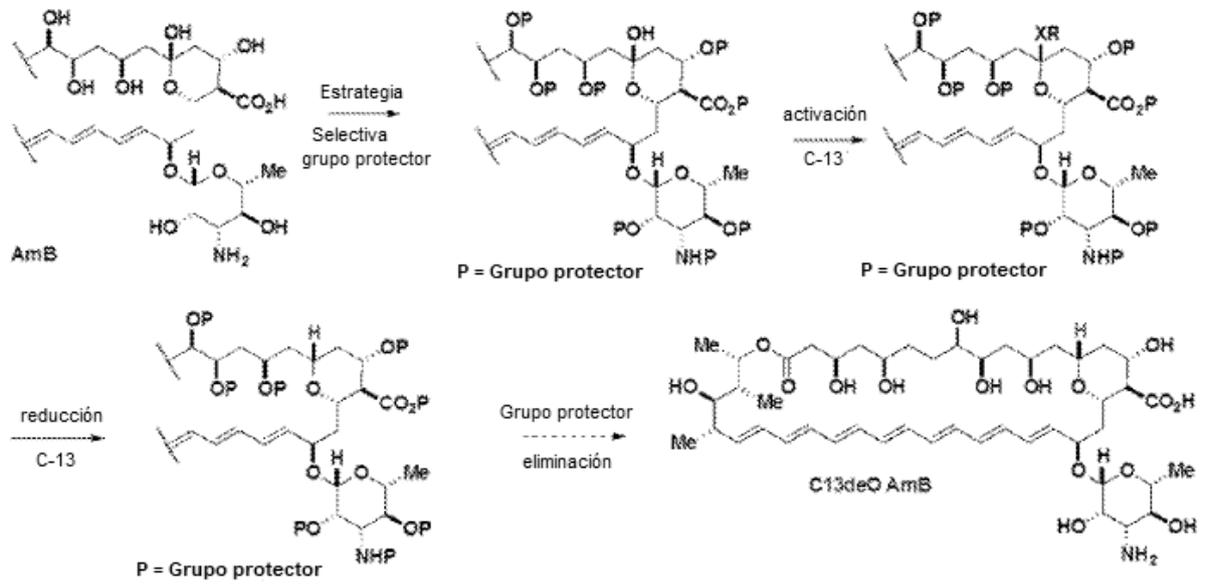


Figura 12

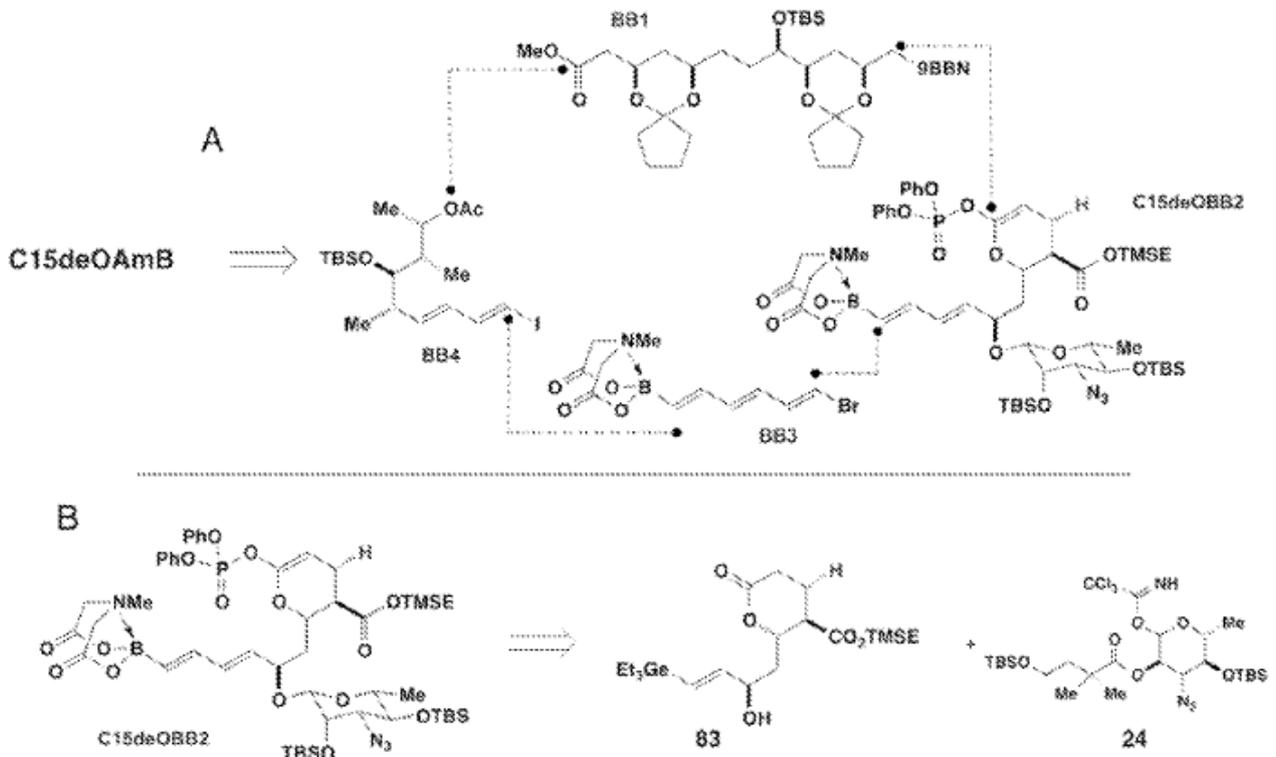


Figura 13

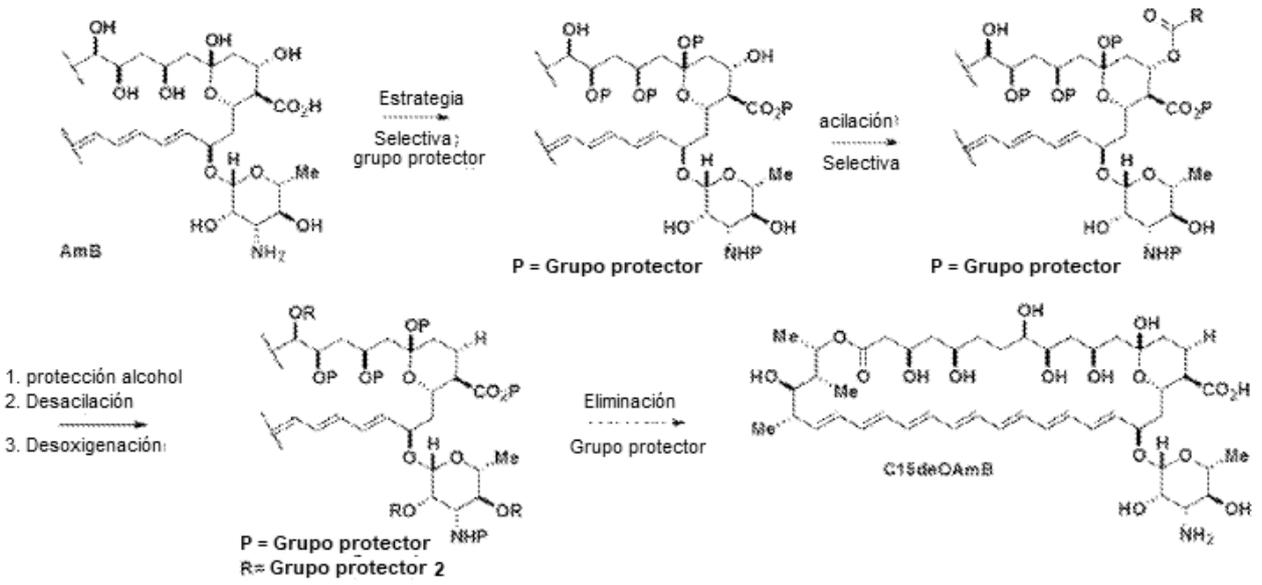


Figura 14

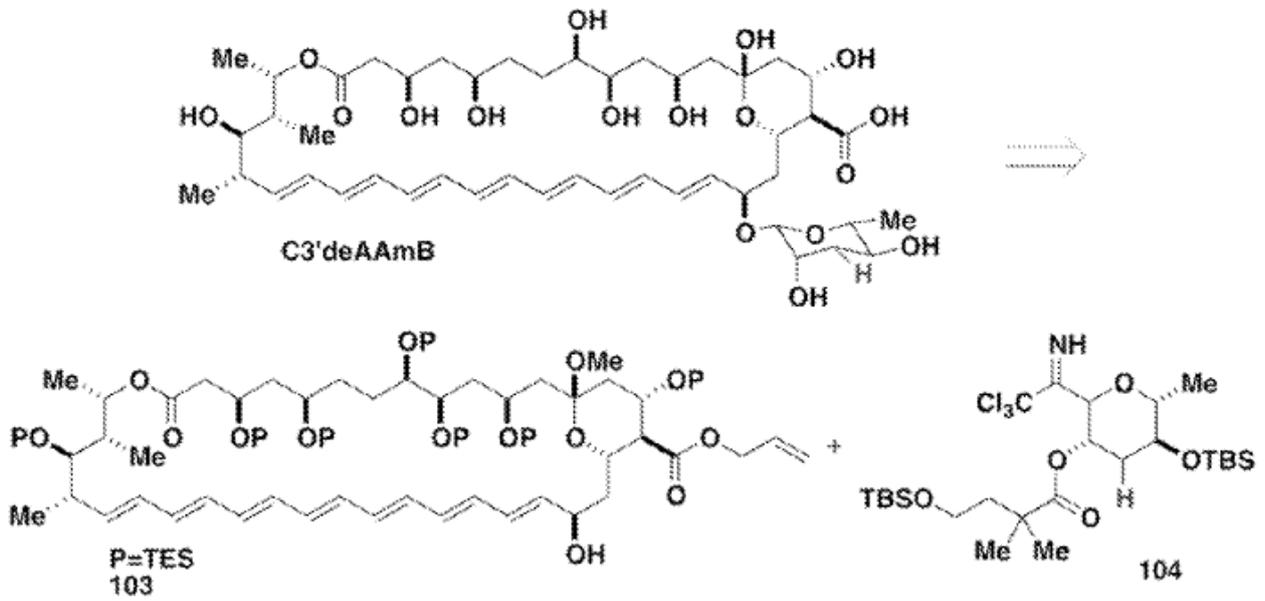


Figura 15

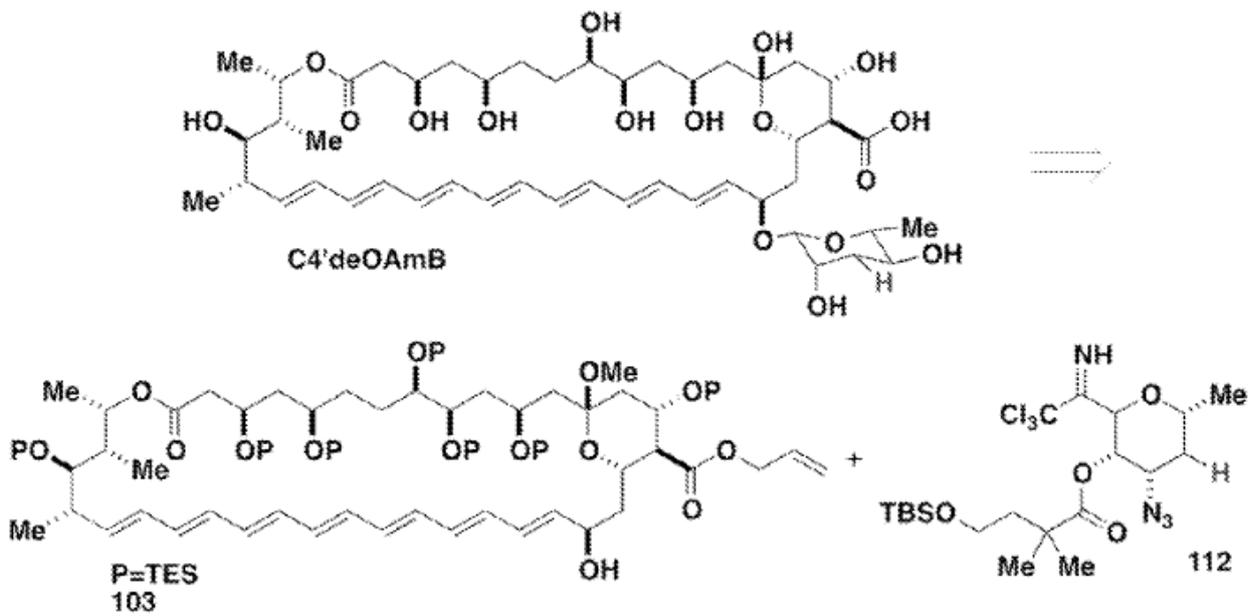
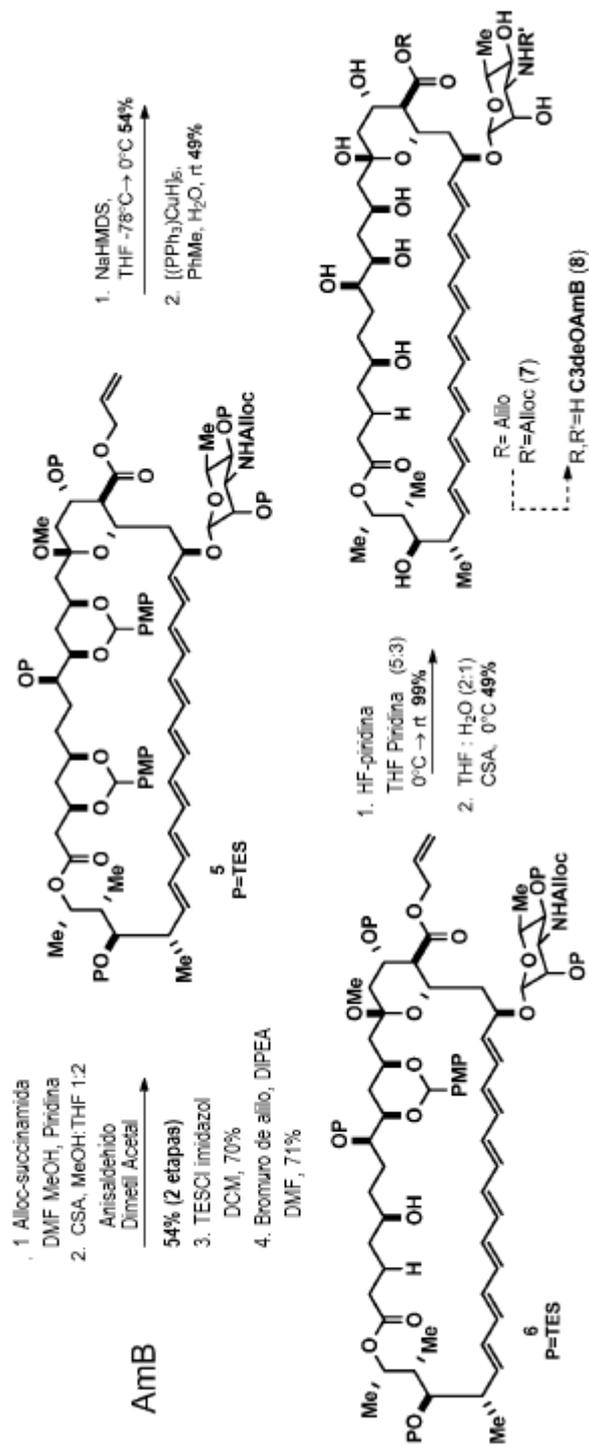
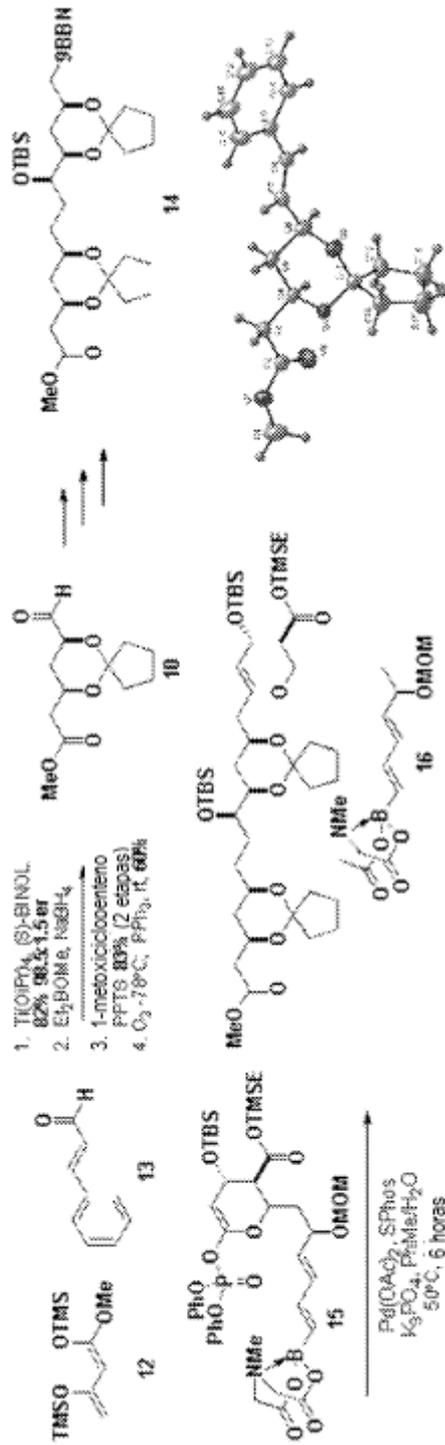


Figura 16



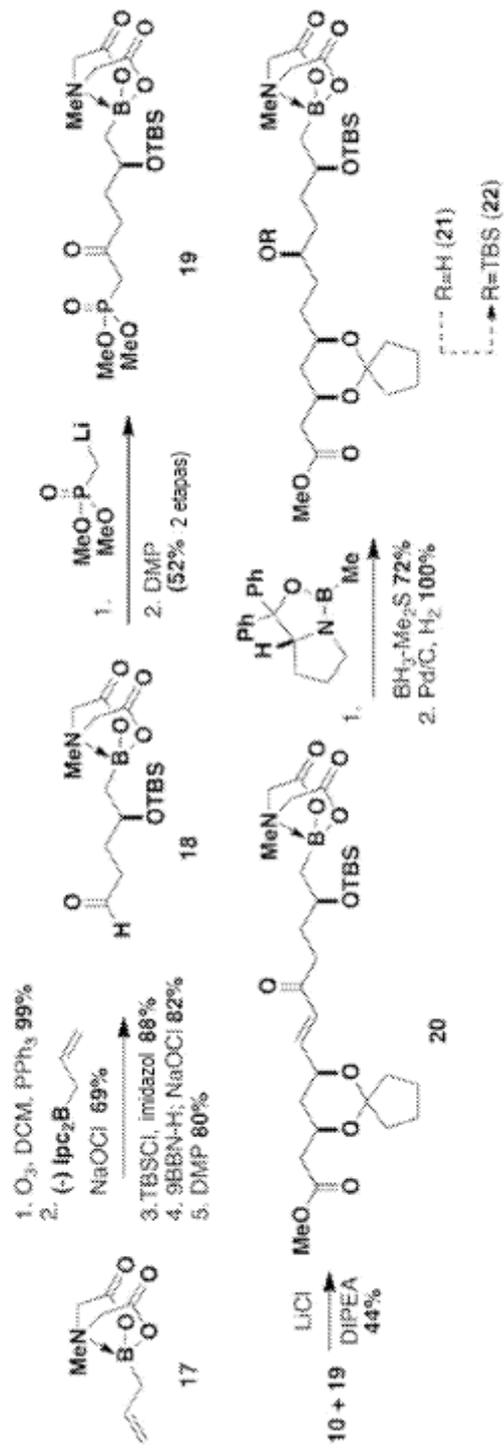
Esquema 3

Figura 17



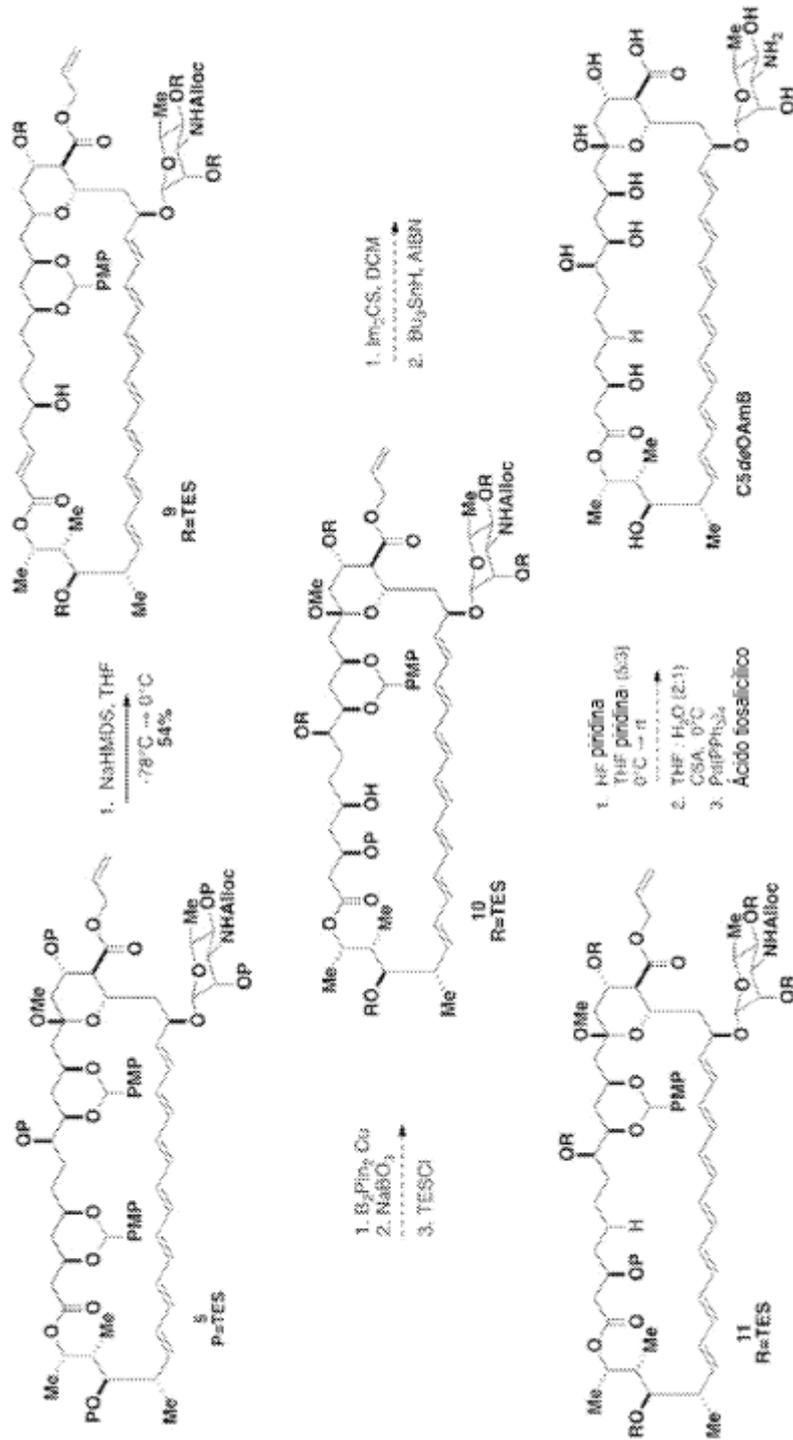
Esquema 4

Figura 18



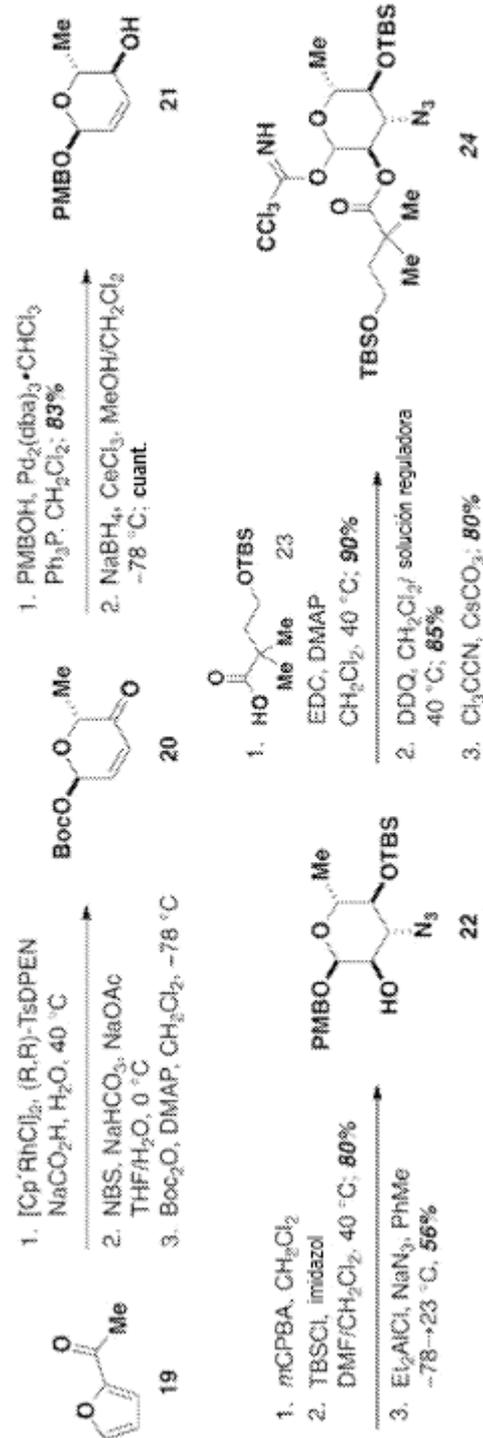
Esquema 5

Figura 19



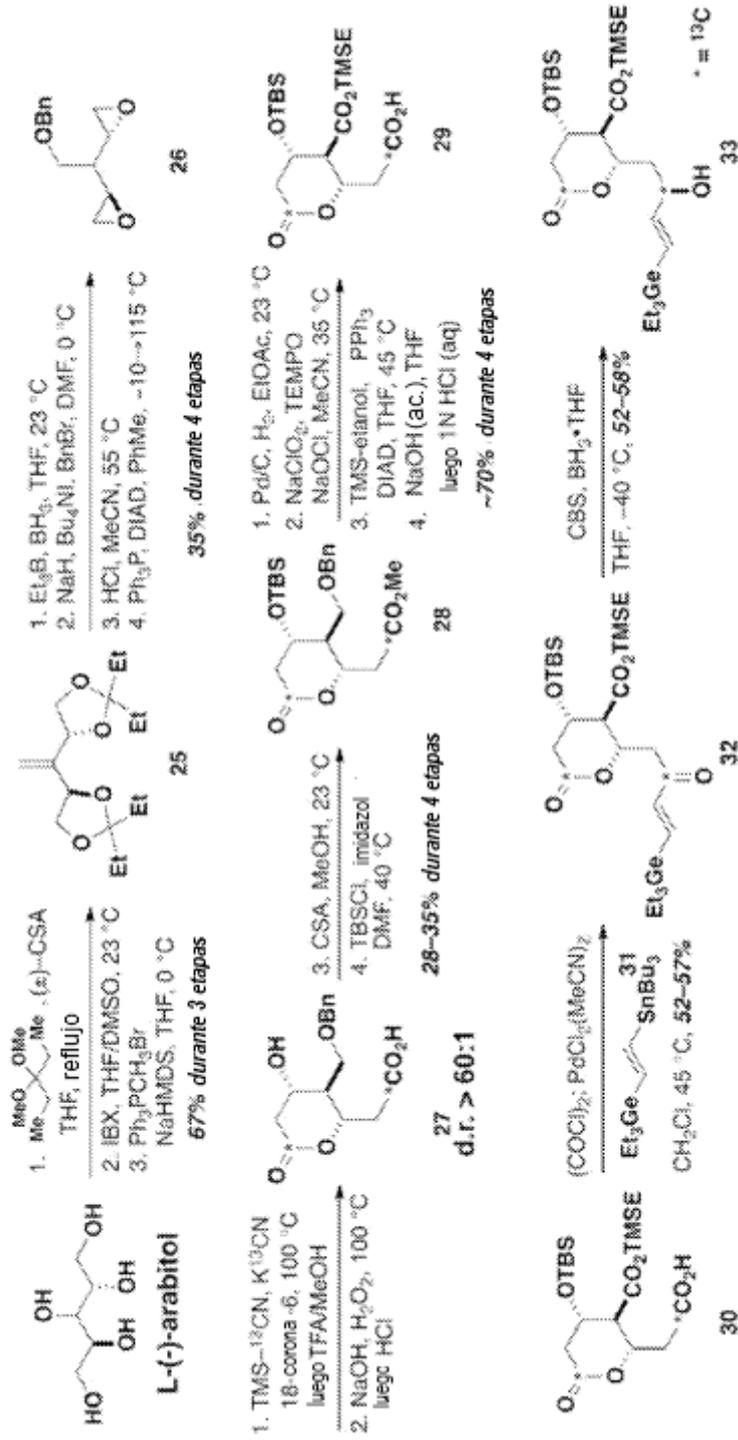
Esquema 6

Figura 21



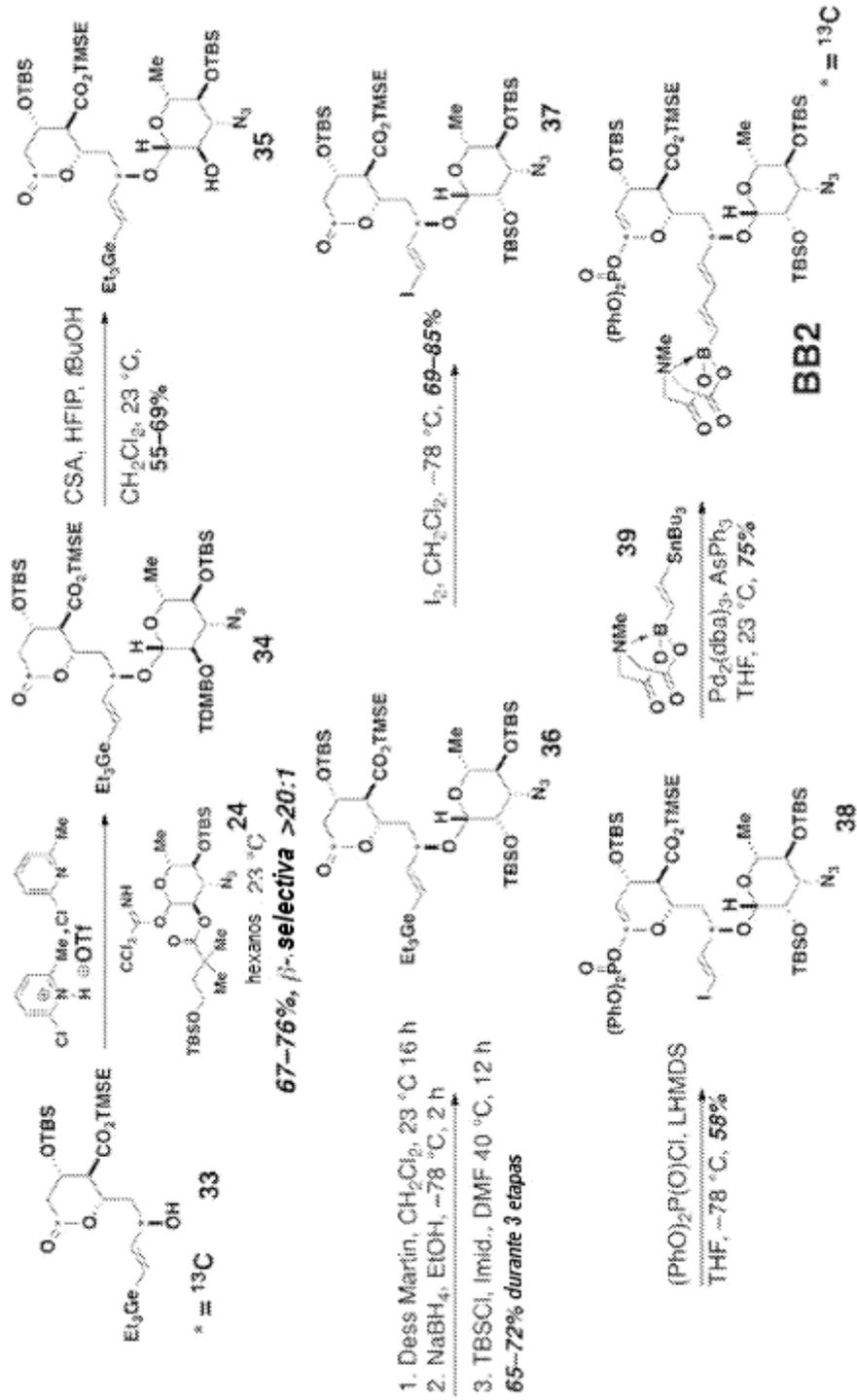
Esquema 8

Figura 22



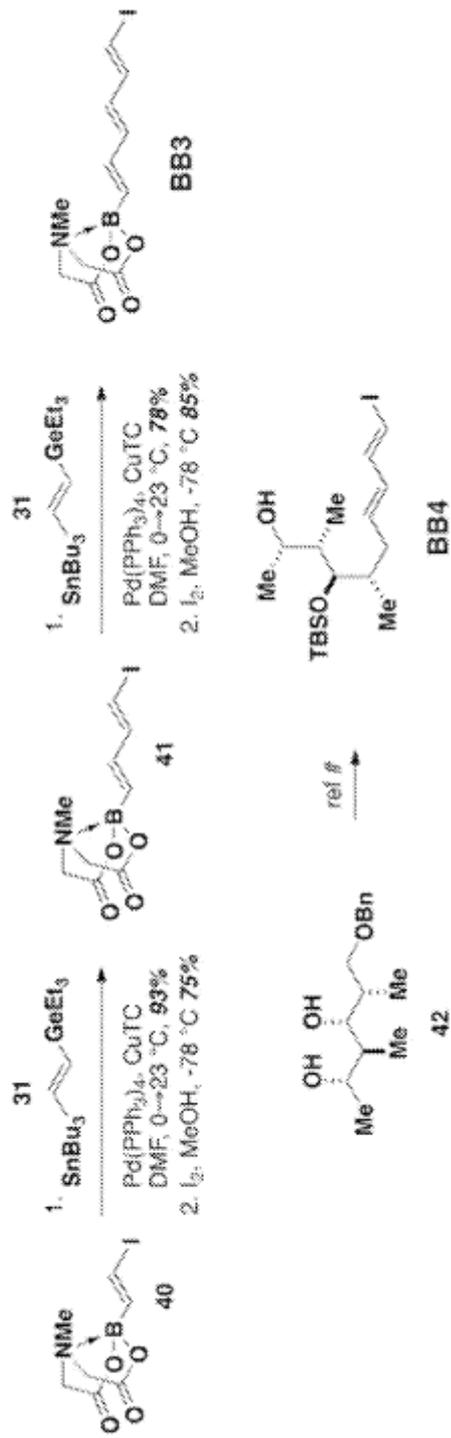
Esquema 9

Figura 23



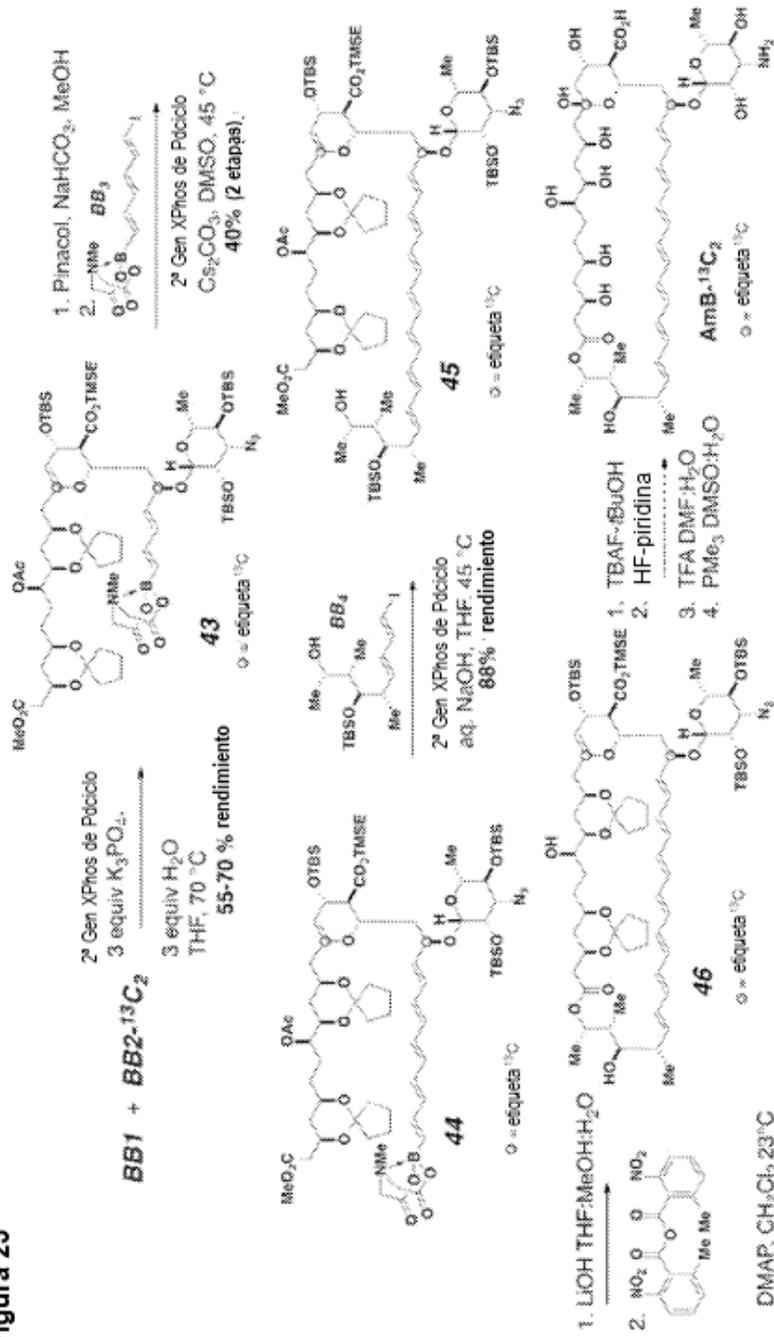
Esquema 10

Figura 24



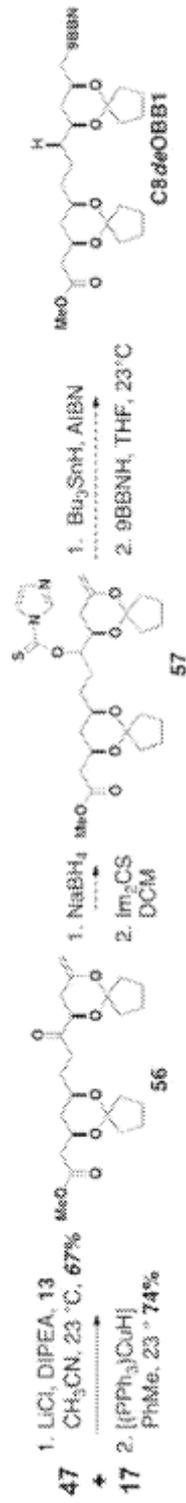
Esquema 11

Figura 25



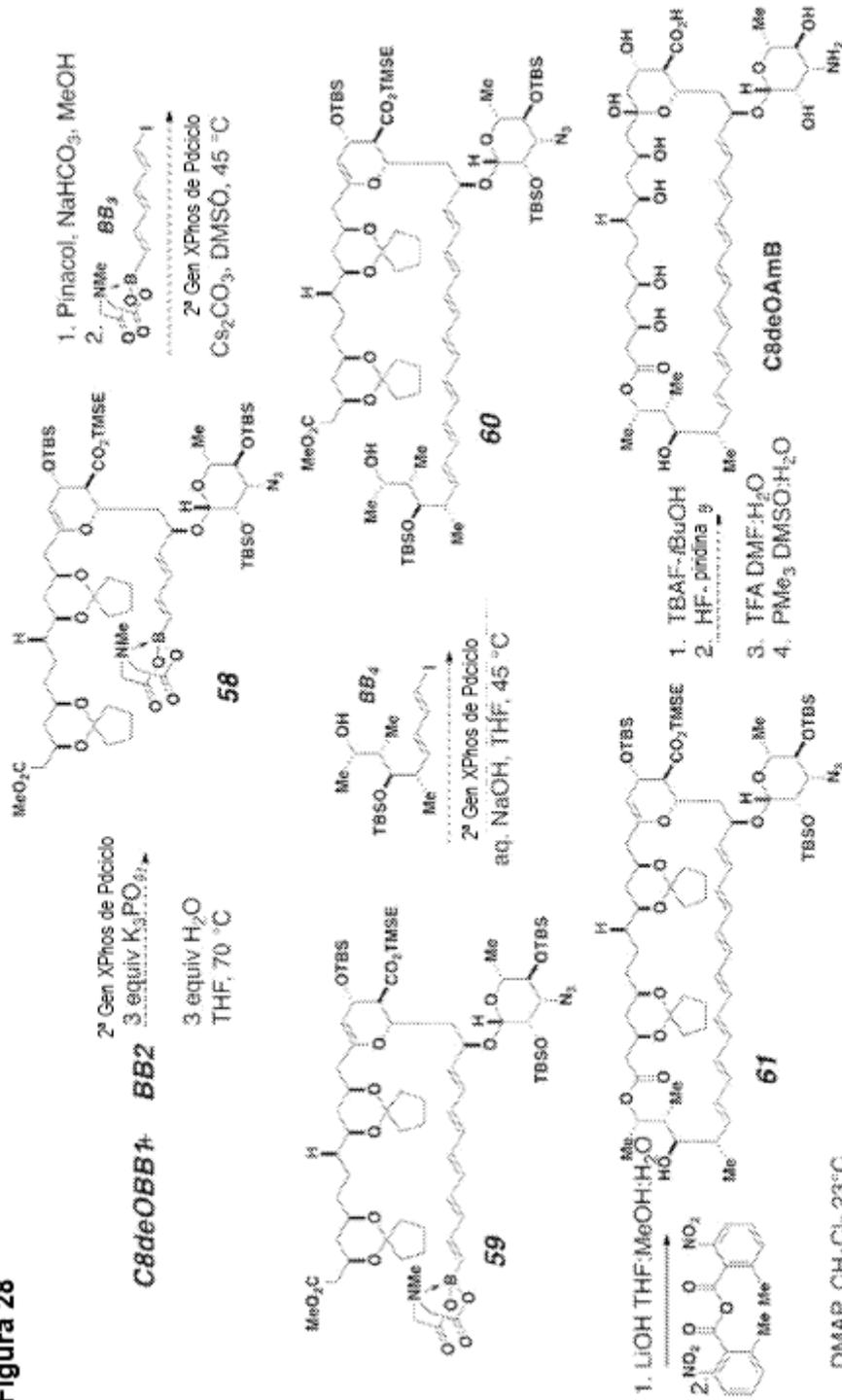
Esquema 12

Figura 27



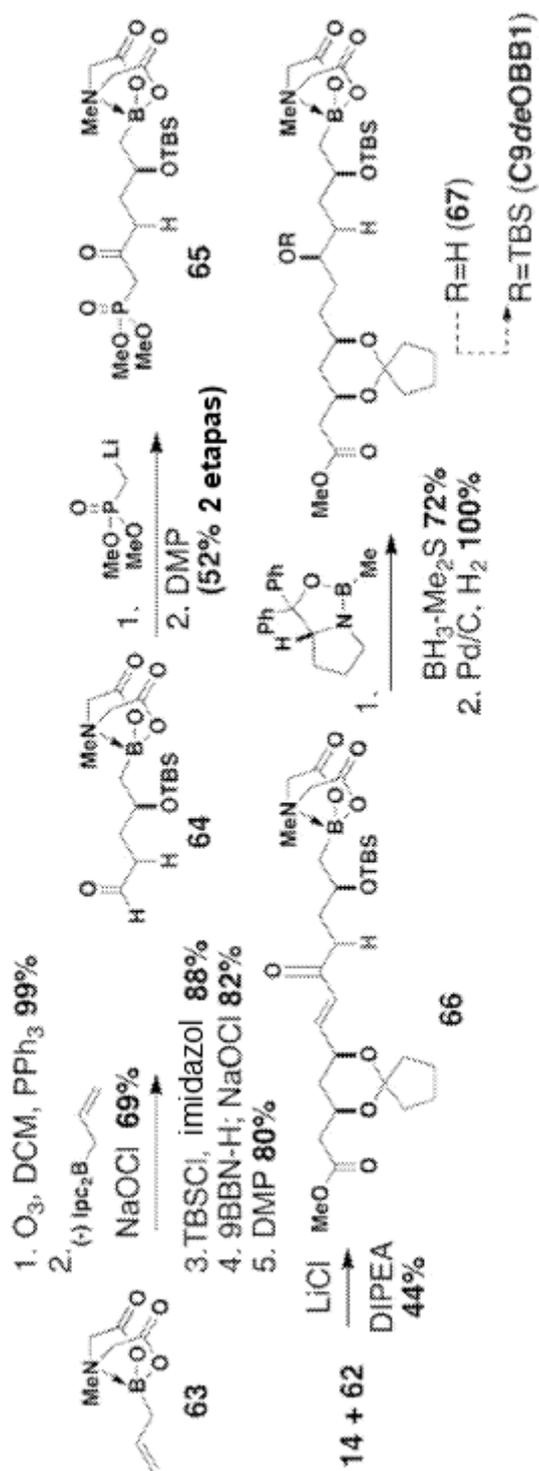
Esquema 15

Figura 28



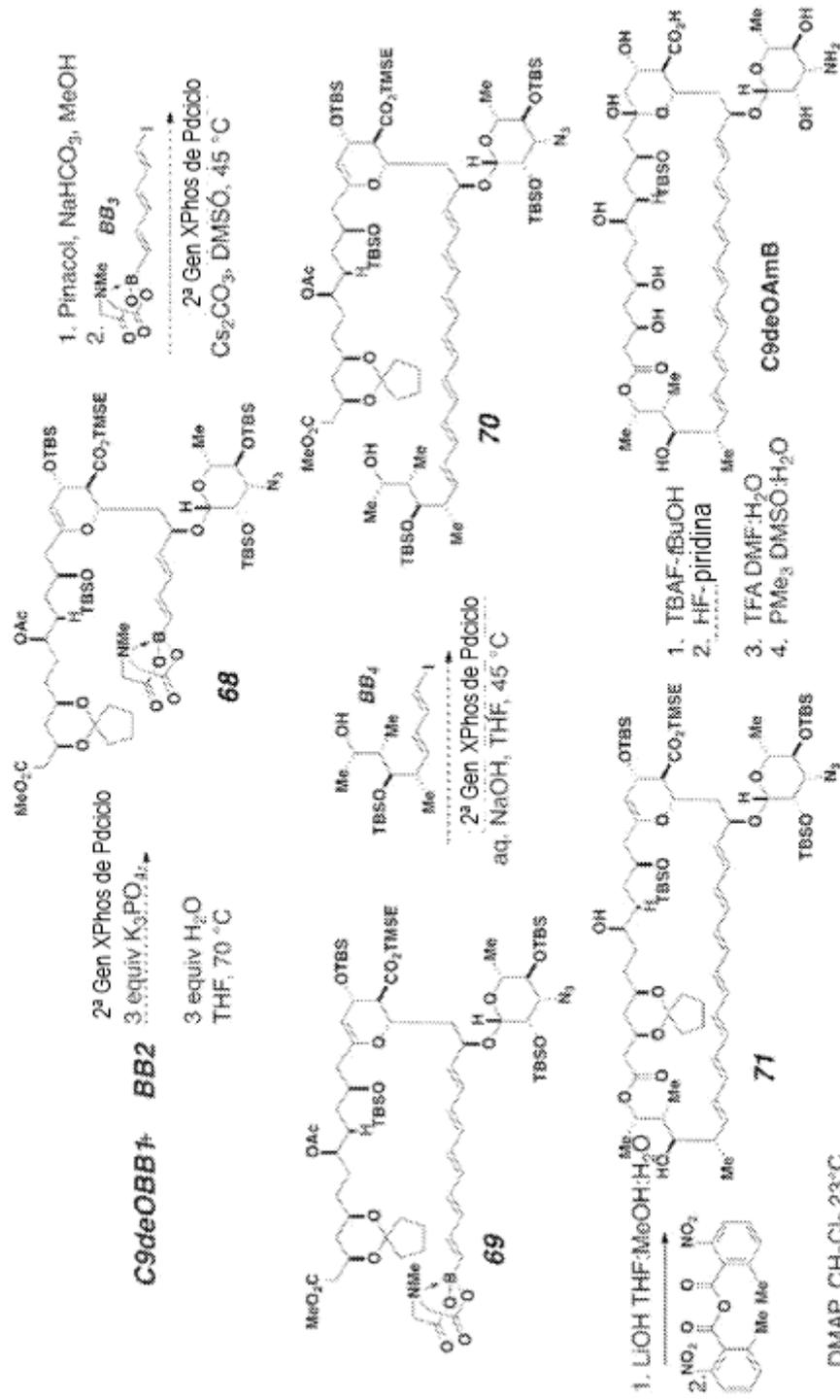
Esquema 16

Figura 29



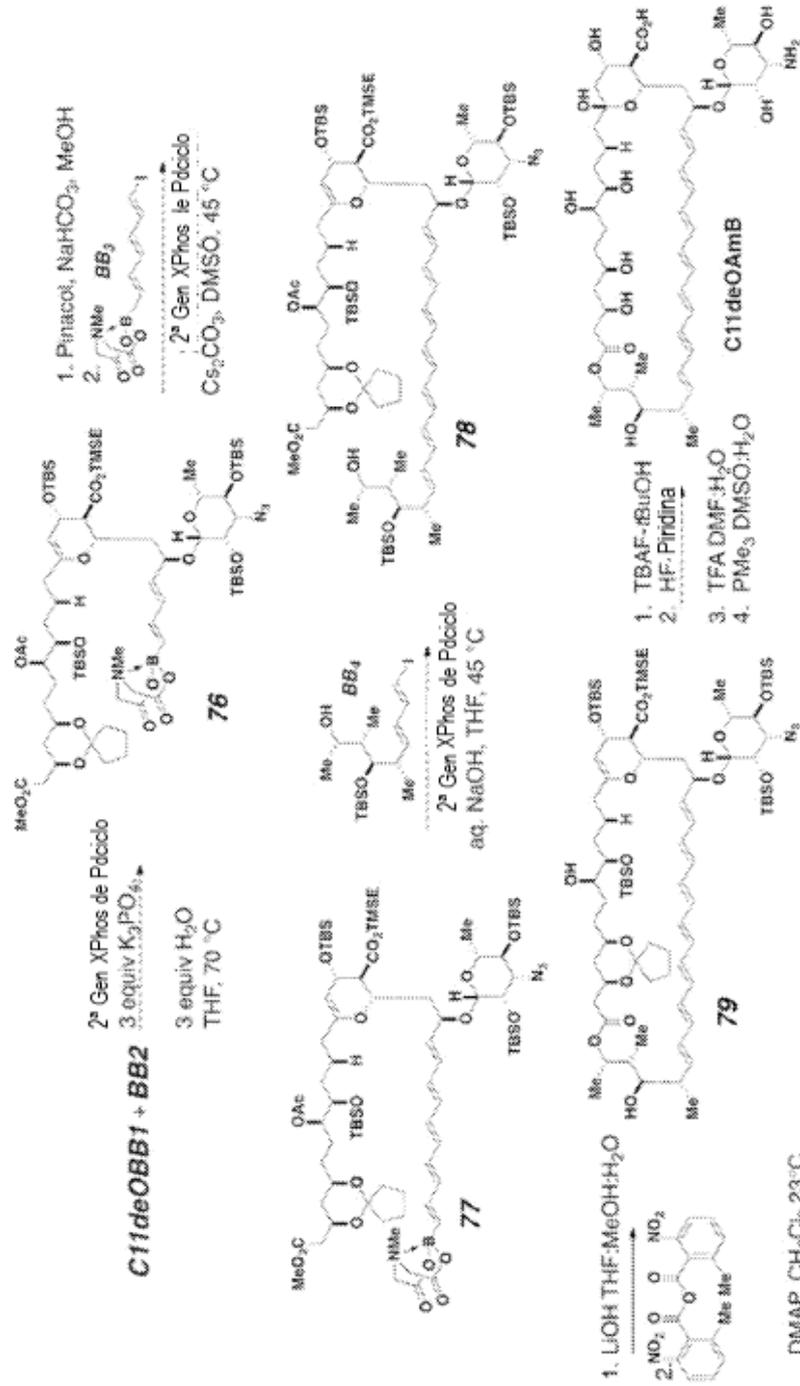
Esquema 17

Figura 30



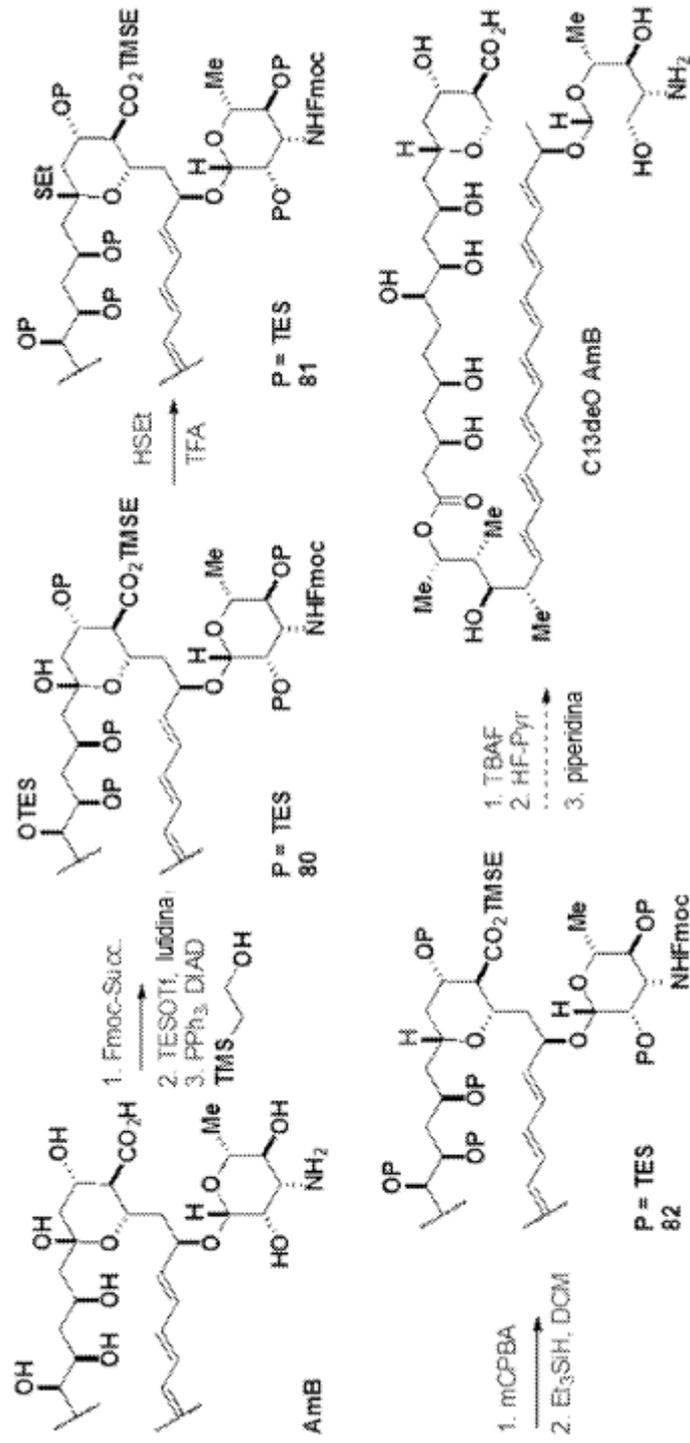
Esquema 18

Figura 31



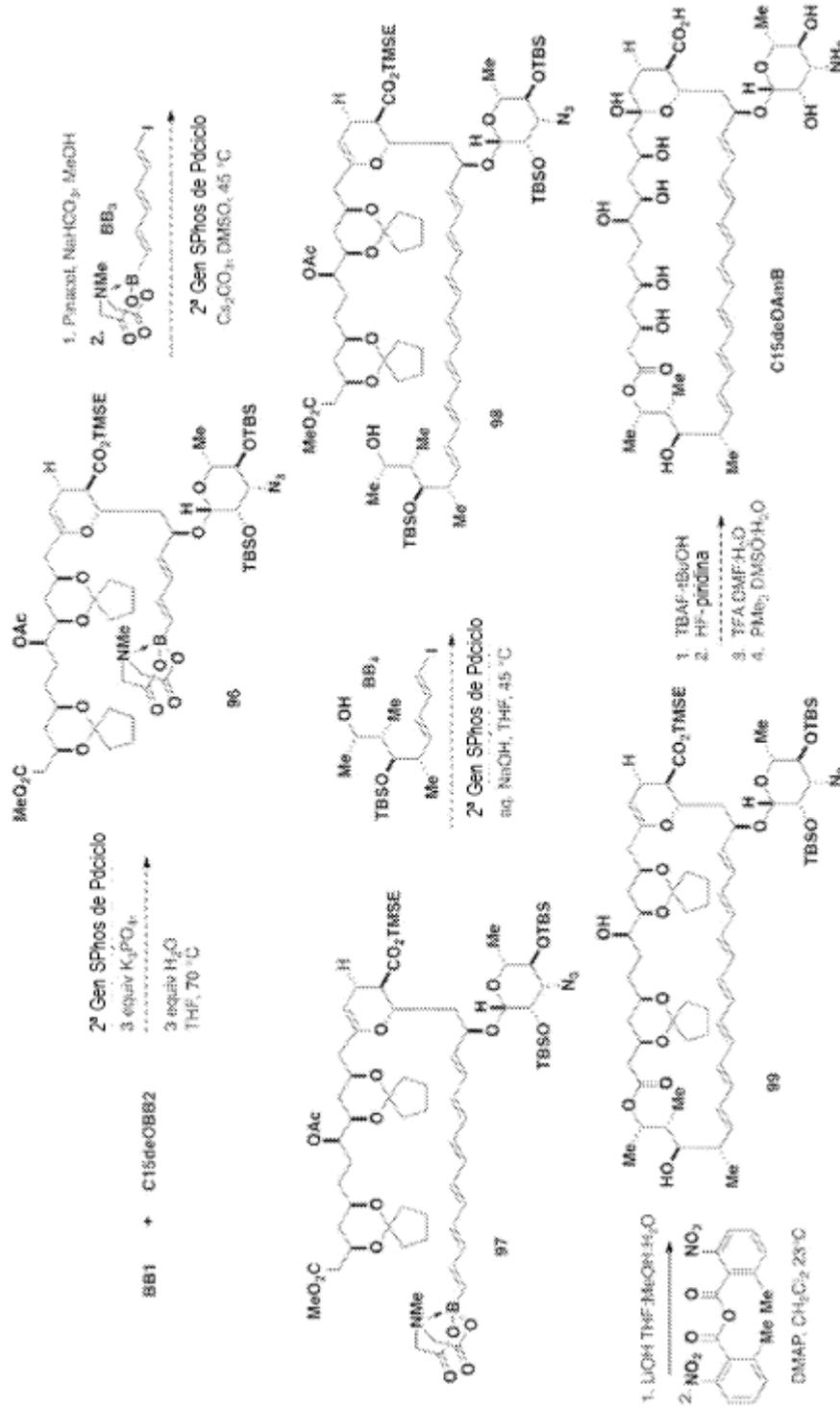
Esquema 20

Figura 32



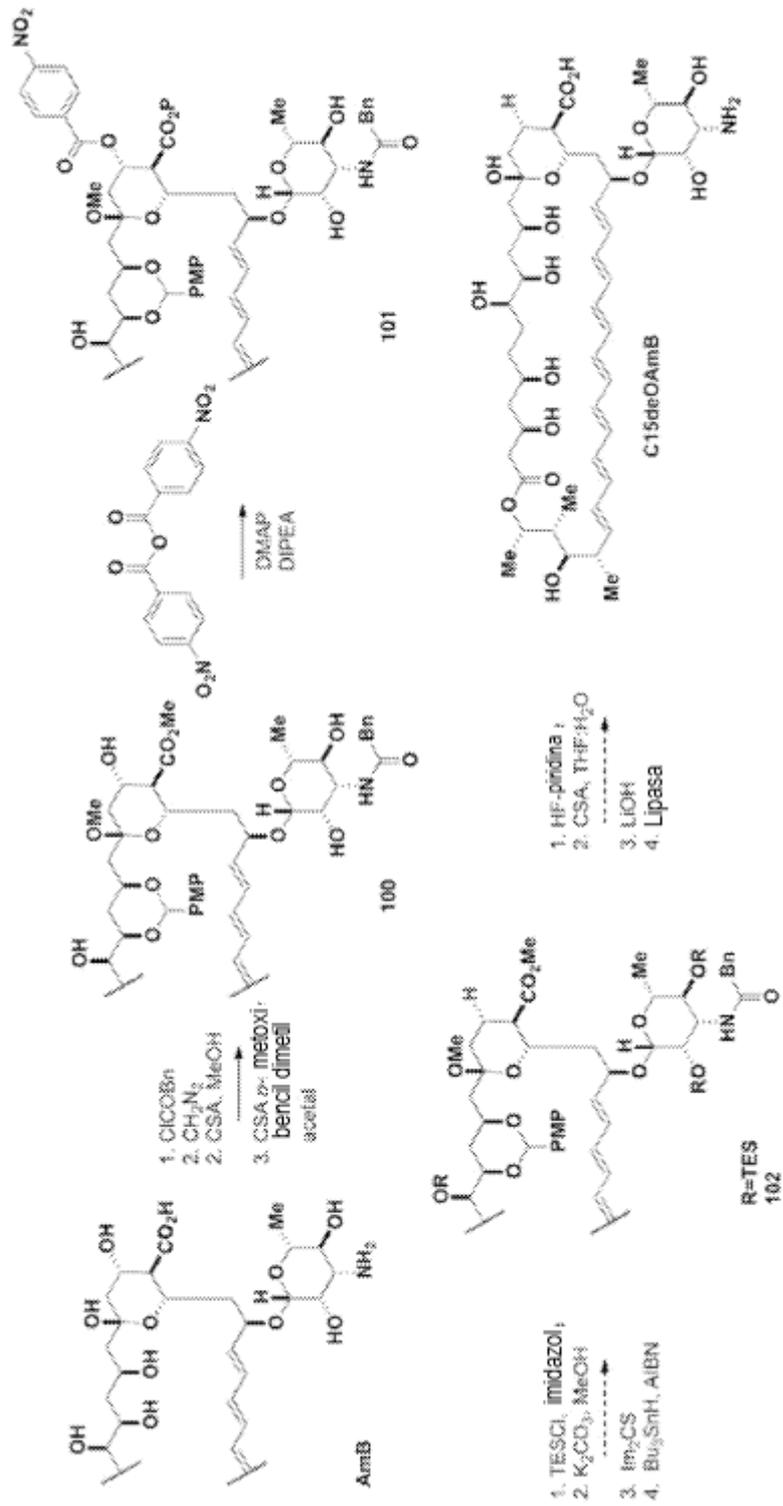
Esquema 21

Figura 35



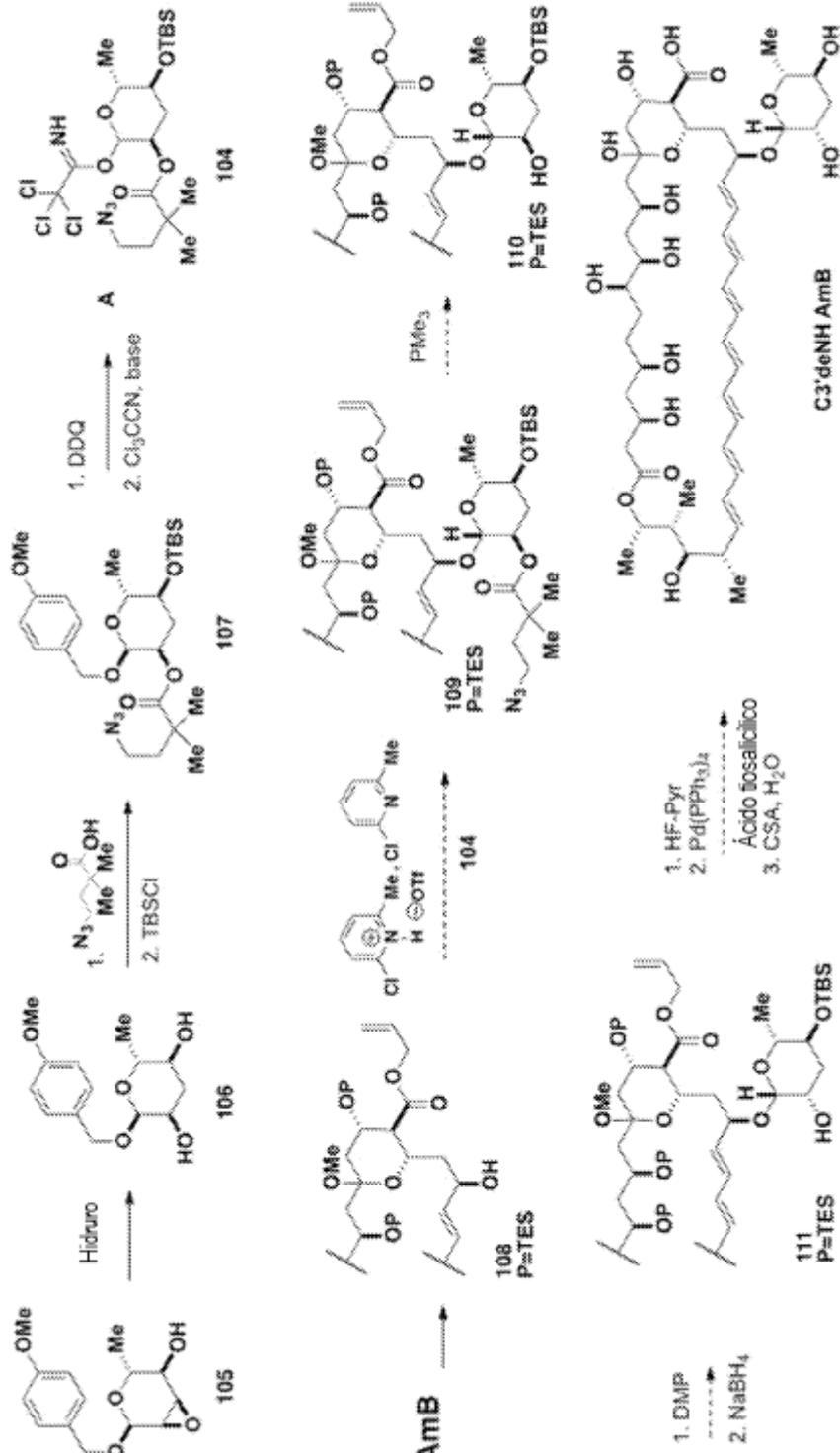
Esquema 24

Figura 36



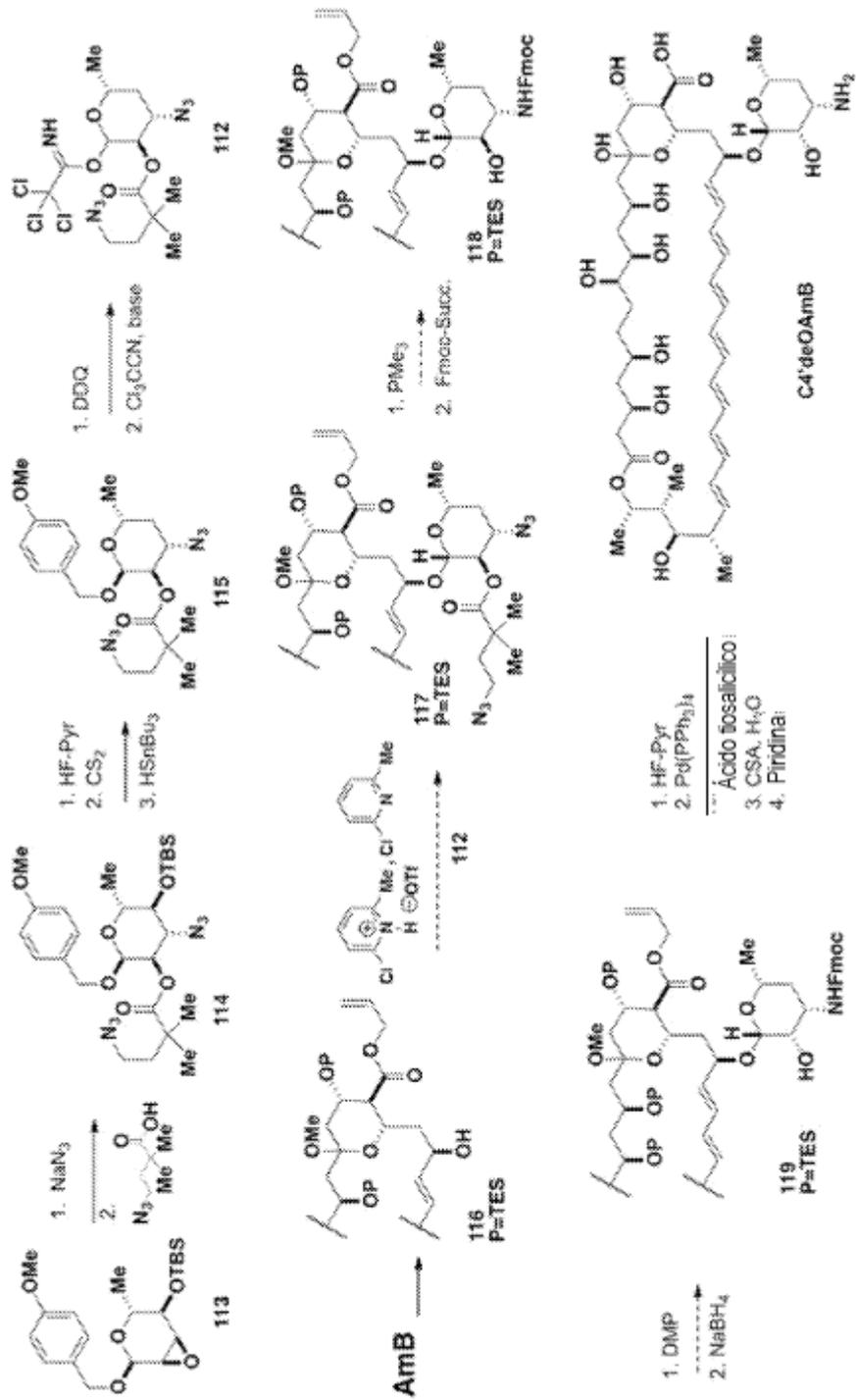
Esquema 25

Figura 37



Esquema 26

Figura 38



Esquema 27

Figura 39

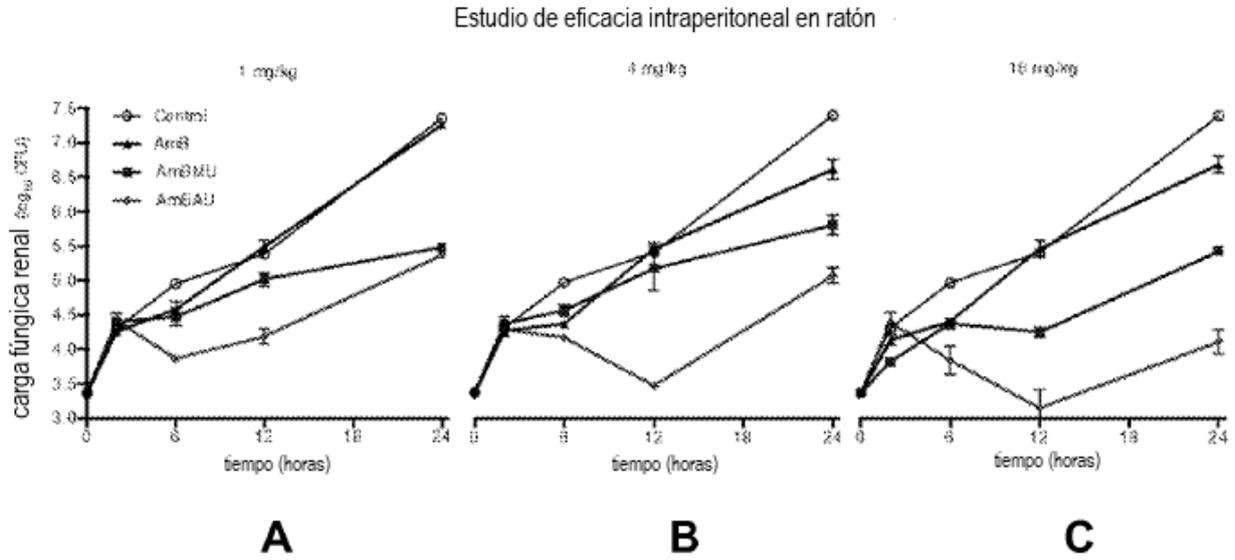


Figura 40

