

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 117**

51 Int. Cl.:

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.08.2011 E 15193479 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3020720**

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

30 Prioridad:

31.08.2010 US 378743 P

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

14.02.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**WARE, ROY;
ALMOND, MERRICK y
LAMPERT, BERNHARD**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

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

ES 2 700 117 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de éster de fosfonato y métodos de síntesis de los mismos

Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud de patente provisional de EE. UU. con número de serie 61/378.743, presentada el 31 de agosto de 2010.

Campo técnico

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

10 Antecedentes

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

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

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

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

45 El documento WO-A-2006/110656 divulga compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de infecciones víricas y otros trastornos médicos. El documento WO-A-2005/087788 divulga métodos para la preparación de ésteres de fosfonato de nucleósido.

Sumario de la divulgación

50 La presente invención provee la forma m3rfica B de [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etioxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil] éster del ácido fosf3nico caracterizada por un patr3n de difracci3n de rayos X que incluye picos a 5.76, 11.58, 12.54, 17.43, y 23.97 grados 2θ.

En una realizaci3n, la Forma m3rfica B se caracteriza por un patr3n de difracci3n de rayos X que incluye adem3s picos en 2.32, 2.88, 20.80 y 21.64 grados 2θ.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende la Forma mórfica B de ácido fosfónico como se describe anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona un compuesto para uso en el tratamiento o prevención de una infección vírica en un sujeto, en el que el compuesto es la Forma Mórfica B de la presente invención. En algunas realizaciones, la infección viral se selecciona del grupo que consiste en: virus de inmunodeficiencia humana, influenza, virus del herpes simple, virus del herpes humano 6, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, virus de la varicela zoster, viruela mayor y menor, vaccinia, viruela, viruela de la vaca, viruela del camello, viruela del mono, virus del ébola, virus del papiloma, adenovirus, virus de la polioma, virus de John Cunningham, virus BK, virus vacuolante de los simios 40 y virus de los simios 40. En ciertas realizaciones, la infección viral es citomegalovirus. En ciertas realizaciones, la infección viral es el virus BK. En ciertas realizaciones, la infección viral es adenovirus. En ciertas realizaciones, el sujeto es un paciente de trasplante de células madre de médula ósea.

En el presente documento también se describe una forma mórfica (Forma A) de ácido fosfónico, [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]mono[3-(hexadeciloxi)propil] éster (aquí "CMX00 1"). La forma A de CMX001 se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5.5, 19.3, 20.8 y 21.3 grados 2θ. La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 17.8 y 23.3 grados 2θ. La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5.5, 17.8, 19.3, 20.8, 21.3 y 23.3 grados 2θ. La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X que incluye además picos a aproximadamente 17,8 y 23,3 grados 2θ. La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 17,8, 19,3, 20,8, 21,3 y 23,3 grados 2θ.

La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 13,5, 17,8, 19,0, 19,3, 20,5, 20,8, 21,3, 23,3, 23,9, 24,9 y 25,9 grados 2θ, por ejemplo un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5,5, 11,0, 13,5, 14,3, 17,8, 18,3, 19,0, 19,3,20,2,20,5,20,8,21,3,22,1, 22,7, 23,3, 23,9, 24,3, 24,9, 25,6 y 25,9 grados 2θ. La forma A se puede caracterizar por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la figura 4.

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

La forma A puede tener una pureza superior al 91%, por ejemplo, superior al 92,5%, superior al 95%, superior al 96%, superior al 97% o superior al 97,5%. La forma A puede tener una pureza superior al 98%, por ejemplo, superior al 98,5%, superior al 99%, superior al 99,2%, superior al 99,5% o superior al 99,8%. La forma A puede tener menos del 1,5% de material N⁴-alquilado, por ejemplo, menos del 1,0% de material N⁴-alquilado o menos del 0,5% de material N⁴-alquilado.

La forma A puede estar libre de material N⁴-alquilado.

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

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

También se describe aquí método para sintetizar éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico purificado (CMX001),

comprendiendo el método:

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

(b) poner en contacto (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212) con sal de sodio del éster mono[3-

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

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

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

10 **[0022]** La presente divulgación también describe métodos para preparar compuestos sustituidos de fosfato de tosiloximetilo. Por ejemplo, la divulgación describe métodos para preparar la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203). Se prefiere que tales métodos permitan la preparación de CMX203 en alta pureza y en gran escala sin la necesidad de purificación por cromatografía.

15 La divulgación describe un método mejorado para preparar la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203). La mejora comprende extinguir una reacción de un alcoxiálcanol y 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil) metilo con bicarbonato de sodio, seguido de un ajuste del pH a 2.0 antes de la separación del producto deseado. El producto deseado se separa con diclorometano y se concentra. Después de la concentración, el producto deseado se redissuelve en 2-propanol y se agrega hidróxido de sodio. Se completa la precipitación del producto deseado a partir de 2-propanol.

20 La divulgación proporciona un método para sintetizar la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203) con alto rendimiento, comprendiendo el método:

(a) poner en contacto (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato con 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol en presencia de piridina o trietilamina en un primer disolvente adecuado para formar una mezcla resultante;

(b) extinguir la mezcla resultante con un agente de detención adecuado y agua;

25 (c) ajustar el pH de la mezcla resultante extinguida a 2.0 para formar un producto crudo; y

(d) disolver el producto crudo en un segundo disolvente adecuado.

La sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203) puede sintetizarse con un rendimiento mayor o igual a aproximadamente 73% con respecto al 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol.

30 La divulgación también proporciona un método para sintetizar hexadecil metanosulfonato con alto rendimiento, comprendiendo el método poner en contacto 1-hexadecanol con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una amina en un disolvente adecuado.

35 La divulgación también proporciona un método para sintetizar 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol en alto rendimiento, comprendiendo el método poner en contacto 1,3-propanodiol con metanosulfonato de hexadecilo en presencia de un hidruro metálico en N-metilpirrolidinona (NMP).

40 La divulgación también describe un método para sintetizar la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203). El método comprende poner en contacto (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato con 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol en presencia de piridina en un lugar adecuado para formar una mezcla resultante. La mezcla resultante se extingue con un agente de extinción y agua. La mezcla resultante se ajusta a un pH de 2, formando un producto crudo. El producto crudo se disuelve luego en 2-propanol e hidróxido de sodio para proporcionar 3-(hexadeciloxi)propil tosiloximetilfosfonato.

45 La descripción también describe un método para sintetizar la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203). El método comprende poner en contacto (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato con alcoxiálcanol en presencia de una base adecuada en un adecuado para producir un fosfato de tosiloximetilo con alcoxiálquilo. El contenido de este documento es similar a un agente de extinción y agua. El fosfato de tosiloximetilo con alcohol se ajustó a pH de 2, formando un producto crudo. El producto crudo se disuelve luego en un agente de recrystalización e hidróxido de sodio para proporcionar el tosiloximetilfosfonato sustituido con alcoxiálquilo.

El segundo disolvente adecuado en la etapa (d) se puede tratar adicionalmente con hidróxido de sodio.

50 El alcoxiálcanol puede ser 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol, la base adecuada puede ser piridina, el disolvente adecuado puede ser diclorometano, el agente de extinción puede ser bicarbonato de sodio y el agente de recrystalización puede ser 2-propanol.

La divulgación proporciona un método para sintetizar (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato por medio de:

(a) poner en contacto dietil (tosiloxi) metiloxifosfonato y acetonitrilo con bromotrimetilsilano y calentar para formar una mezcla resultante; y

5 (b) agregar diclorometano y cloruro de oxalilo a la mezcla resultante para formar el (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato.

En otra realización, se añade un catalizador (por ejemplo, N, N-dimetilformamida) a la mezcla resultante de la etapa (b) para formar el 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)de metilo.

La divulgación proporciona un método para sintetizar 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol mediante:

10 (a) poner en contacto 1,3-propanodiol en N-metil pirrolidinona con hidruro de sodio para formar una mezcla resultante; y

(b) agregar una solución de hexadecilmetanosulfonato disuelto en N-metilpirrolidinona para formar el 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol.

La divulgación proporciona un método para sintetizar metanosulfonato de hexadecilo mediante:

(a) poner en contacto 1-hexadecanol, diclorometano y diisopropiletilamina para formar una mezcla resultante; y

15 (b) añadir cloruro de metanosulfonilo a la mezcla resultante para formar el metanosulfonato de hexadecilo.

La divulgación proporciona un método para sintetizar CMX001 (por ejemplo, La Forma A) mediante:

20 (a) poner en contacto (S)-N1-[(2-hidroxi-3- (PG-O)-propil] citosina con la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico en presencia de di-terc-butóxido de magnesio y un disolvente orgánico adecuado A para formar [3- (hexadeciloxi) propil] hidrógeno [[[(S)-1- (4 -amino-2-oxopirimidin-1 (2H)-il)-3- (PG-O)-propan-2-il] oxi] metil] fosfonato;

(b) poner en contacto [3- (hexadeciloxi) propil] hidrógeno [[[(S)-1- (4-amino-2-oxopirimidin-1 (2H)-il)-3- (PG-O)-propano-2 -il] oxi] metil] fosfonato con un agente de eliminación del grupo protector en presencia de un solvente orgánico B adecuado para formar [[(S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster del ácido fosfónico; en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

25 PG puede ser removible bajo condiciones ácidas.

PG puede ser trifenilmetilo, monometoxitritilo o dimetoxitritilo.

El agente de eliminación del grupo protector puede ser cloruro de hidrógeno.

El disolvente orgánico adecuado A puede ser N, N-dimetilformamida.

El di-terc-butóxido de magnesio puede tener una pureza superior al 98%.

30 El disolvente adecuado B puede ser un alcohol, tal como metanol.

El método puede comprender, además, recristalizar el [[(S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi)) propil] éster de ácido fosfónico en un disolvente orgánico de recristalización adecuado.

El disolvente orgánico de recristalización adecuado puede ser no acuoso.

El disolvente orgánico de recristalización adecuado puede ser no tóxico.

35 El disolvente orgánico de recristalización adecuado puede ser farmacéuticamente aceptable.

El disolvente orgánico de recristalización adecuado puede ser metanol.

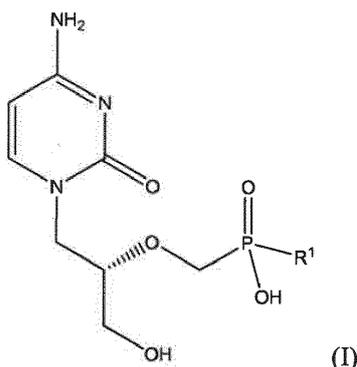
El método puede comprender además sintetizar la (S)-N1-[(2-hidroxi-3- (PG-O)-propil] citosina mediante:

poner en contacto la citosina con (S)-2-(PG-O-metil) oxirano en presencia de un carbonato metálico y un disolvente orgánico adecuado C para formar (S)-N1-[(2-hidroxi-3- (PG-O))-propil] citosina.

40 El carbonato metálico puede ser carbonato de potasio.

El disolvente orgánico adecuado C puede ser N, N-dimetilformamida.

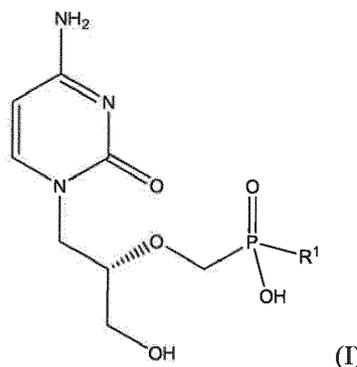
La divulgación también proporciona compuestos para el tratamiento de la infección viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente, que tiene la estructura de fórmula I:



en donde:

R¹ es alcoxilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, o alcoxi C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido o alcoxilo C₁-C₆; o un enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla de los mismos, y el compuesto de fórmula (I) tiene una pureza superior al 91% o está en la Forma A. La pureza del compuesto de fórmula (I) puede ser > 92%, > 93%, > 94%, > 95%, > 97.5%, > 98%, > 99%, o > 99.5%. El compuesto puede estar en la Forma A. El compuesto puede estar en la Forma A y tener una pureza superior al 91% (por ejemplo, > 92%, > 93%, > 94%, > 95%, > 97.5%, > 98%, > 99%, o > 99.5%). El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse recristalizando un compuesto crudo a partir de un disolvente de recristalización adecuado descrito en el presente documento. En un ejemplo, el compuesto no es un hidrato. En otro ejemplo, el compuesto es un solvato, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.

La divulgación también proporciona compuestos para la prevención de la infección viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente, que tiene la estructura de fórmula I:



en donde:

R¹ es alcoxilo C₁-C₆ no sustituido o sustituido, o alcoxi C₁-C₃₀ sustituido o no sustituido o alcoxilo C₁-C₆; o un enantiómero, diastereómero, racemato o una mezcla de los mismos, y el compuesto de fórmula (I) tiene una pureza superior al 91% o está en la Forma A. La pureza del compuesto de fórmula (I) puede ser > 92%, > 93%, > 94%, > 95%, > 97.5%, > 98%, > 99%, o > 99.5%. El compuesto puede estar en la Forma A. El compuesto puede estar en la Forma A y tener una pureza superior al 91% (p. Ej., > 92%, > 93%, > 94%, > 95%, > 97.5%, > 98%, > 99%, o > 99.5%). El compuesto de fórmula (I) puede obtenerse recristalizando un compuesto crudo a partir de un disolvente de recristalización adecuado descrito en el presente documento. En un ejemplo, el compuesto no es un hidrato. En otro ejemplo, el compuesto es un solvato, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.

La infección viral a tratar o prevenir puede ser resistente al tratamiento o prevención con otros fosfonatos de nucleósidos, por ejemplo, cidofovir, cidofovir cíclico, tenofovir y adefovir, etc. Alternativamente o adicionalmente, otros fosfonatos de nucleósidos (por ejemplo, cidofovir (CDV)) exhiben efectos secundarios tóxicos (por ejemplo, nefrotoxicidad) en dicho sujeto inmunodeficiente.

El sujeto puede estar infectado con al menos un virus. El virus puede seleccionarse del grupo que consiste en: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), influenza, virus del herpes simple (HSV), virus del herpes humano 6 (HHV-6), citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein Virus Barr (VEB), virus de la varicela zóster, viruela mayor y menor, vaccinia, viruela, viruela de la vaca, viruela del camello, viruela del mono, virus del ébola, virus del papiloma, virus de adenovirus o polioma, incluido el virus John Cunningham (JCV), virus BK y virus de vacuola Simian 40 o el virus simio 40 (SV40). El sujeto puede estar infectado con al menos un virus ADNds.

El sujeto puede estar infectado con un virus o cualquier combinación de dos o más virus seleccionados del grupo que

consiste en: CMV humano (HCMV), virus BK, HHV-6, Adenovirus y EBV.

El sujeto puede estar infectado con dos o más virus, al menos uno de los cuales es, por ejemplo, un virus ADNds, y los virus exhiben una acción sinérgica. Por ejemplo, los virus son HCMV y BK.

5 Un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A se puede usar para tratar una infección viral (por ejemplo, una infección viral de ADNds) en un sujeto en el que dicha infección es resistente al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir) o en donde dicho sujeto exhibe efectos secundarios al clorhidrato de valganciclovir (o ganciclovir). De forma alternativa o adicional, el compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A se usa para tratar el citomegalovirus (CMV) posterior al tratamiento con ganciclovir, por ejemplo, en donde la infección por CMV es emergente. El paciente puede ser un paciente de trasplante de células madre de médula ósea, especialmente cuando existe un riesgo (real o percibido) de toxicidad de la médula ósea por ganciclovir en el paciente.

El sujeto puede ser un mamífero. Por ejemplo, el sujeto puede ser un humano.

15 Un compuesto de fórmula (I) que tenga una pureza superior al 91% o que esté en la Forma A se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg o más, por ejemplo, hasta 100 mg/kg. Por ejemplo, dicho compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A puede administrarse a dicho sujeto en una dosis de aproximadamente 0.01, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, o 10 mg/kg o más o cualquier rango en ellos.

20 La divulgación también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o está en la Forma A en la fabricación de un medicamento para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente.

La divulgación proporciona un método para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, por ejemplo, un sujeto con inmunodeficiencia, el método que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o está en la Forma A al sujeto.

25 La divulgación también proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en donde dicha forma de dosificación oral tras la administración a un ser humano a una dosis de 2 mg/kg de dicho compuesto, proporciona un AUC_{0-inf} de dicho compuesto de aproximadamente 2000 a aproximadamente 4000 h*ng/mL, por ejemplo, aproximadamente 2500 a aproximadamente 3000 h*ng/mL.

30 La divulgación también proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en donde dicha forma de dosificación oral tras la administración a un ser humano a una dosis de 2 mg/kg de dicho compuesto, proporciona una C_{max} de dicho compuesto de aproximadamente 100 a aproximadamente 500 ng/ml, por ejemplo, aproximadamente 200 a aproximadamente 400 h*ng/ml.

35 La descripción también proporciona una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una pureza superior al 91% o que está en la Forma A para el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de la infección viral en un sujeto, en donde dicha forma de dosificación oral tras la administración a un ser humano a una dosis de 2 mg/kg de dicho compuesto de fórmula (I) y el metabolismo de dicho compuesto de fórmula (I) a cidofovir, proporciona una C_{max} de dicho cidofovir que es menos de aproximadamente el 30% de la C_{max} de dicho compuesto de fórmula (I), por ejemplo, menos de aproximadamente el 20% de la C_{max} de dicho compuesto de fórmula (I).

40 Breve descripción de los dibujos

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

La figura 2 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 2). La figura 3 es un XRD de CMX001, forma A (lote n.º 3).

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

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

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

La figura 7 son difractogramas de rayos X superpuestos de la forma A (lote n.º 4) y la forma B (lote n.º 6). Las figuras 8(a)-(d) son espectros de ¹H-RMN de la forma A (lote n.º 5).

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

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

50 Descripción detallada de la invención

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

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

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

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

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

El término “alquenilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal, ramificado o cíclico, de 2 a aproximadamente 24 átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace, tal como etenilo, *n*-propenilo, isopropenilo, *n*-butenilo, isobutenilo, octenilo, decenilo, tetradecenilo, hexadecenilo, eicosenilo, tetracosenilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquenilo en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y por ejemplo pueden contener de 2 a 12 átomos de carbono. El término “alquenilo inferior” se refiere a un grupo alquenilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquenilo sustituido” se refiere a alquenilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos “alquenilo que contiene heteroátomos” y “heteroalquenilo” se refieren a alquenilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo.

El término “alquinilo” tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbonado lineal o ramificado de 2 a 24 átomos de carbono que contiene al menos un triple enlace, tal como etinilo, *n*-propinilo y similares. Generalmente, aunque de nuevo no necesariamente, los grupos alquinilo en el presente documento pueden contener de 2 a aproximadamente 18 átomos de carbono y tales grupos pueden contener además de 2 a 12 átomos de carbono. El término “alquinilo inferior” se refiere a un grupo alquinilo de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquinilo sustituido” se refiere a alquinilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos “alquinilo que contiene heteroátomos” y “heteroalquinilo” se refieren a alquinilo en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo.

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

El término “arilo” tal como se usa en el presente documento y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a un sustituyente aromático que contiene generalmente, aunque no necesariamente, de 5 a 30 átomos de carbono y que contiene un único anillo aromático o múltiples anillos aromáticos que están condensados entre sí, unidos directamente o unidos indirectamente (de tal manera que los diferentes anillos aromáticos están unidos a un grupo común tal como un resto metileno o etileno). Los grupos arilo pueden contener, por ejemplo, de 5 a 20 átomos de carbono y como ejemplo adicional, los grupos arilo pueden contener de 5 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, los grupos arilo pueden

contener un anillo aromático o dos anillos aromáticos condensados o unidos, por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo, difenil éter, difenilamina, benzofenona y similares. "Arilo sustituido" se refiere a un resto arilo sustituido con uno o más grupos sustituyentes y los términos "arilo que contiene heteroátomos" y "heteroarilo" se refieren a sustituyente arilo, en el que al menos un átomo de carbono se sustituye por un heteroátomo, tal como se describirá con más detalle a continuación.

5 Si no se indica lo contrario, el término "arilo" incluye sustituyentes aromáticos no sustituidos, sustituidos y/o que contienen heteroátomos.

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

10

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

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

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

20

25

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

30

Por "sustituido", tal como en "hidrocarbilo sustituido", "alquilo sustituido", "arilo sustituido", y similares, tal como se menciona en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, quiere decirse que el resto hidrocarbilo, alquilo, arilo u otro, al menos un átomo de hidrógeno unido a un átomo de carbono (u otro) se sustituye por uno o más sustituyentes distintos de hidrógeno. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen, sin limitación, grupos funcionales y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂ e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alquenilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquenilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquenilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquenilo C₂-C₆), alquinilo C₂-C₂₄ (incluyendo alquinilo C₂-C₁₈, incluyendo además alquinilo C₂-C₁₂ e incluyendo además alquinilo C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀ e incluyendo además arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀ e incluyendo además aralquilo C₆-C₁₂).

35

40

Por "grupo funcional", tal como se menciona en algunas de las definiciones mencionadas anteriormente, quiere decirse un grupo distinto de hidrógeno que comprende una o más funcionalidades distintas de hidrocarburo. Los ejemplos de grupos funcionales incluyen, sin limitación: halo, hidroxilo, sulfhidrilo, alcoxilo C₁-C₂₄, alqueniloxilo C₂-C₂₄, alquiniloxilo C₂-C₂₄, ariloxilo C₅-C₂₀, acilo (incluyendo alquilcarbonilo C₂-C₂₄ (-CO-alquilo) y arilcarbonilo C₆-C₂₀ (-CO-arilo)), aciloxilo (-O-acilo), alcoxicarbonilo C₂-C₂₄ (-CO-O-alquilo), ariloxicarbonilo C₆-C₂₀ (-CO-O-arilo), halocarbonilo (-CO)-X en el que X es halo), alquilcarbonato C₂-C₂₄ (-O-(CO)-O-alquilo), arilcarbonato C₆-C₂₀ (-O-(CO)-O-arilo), carboxilo (-COOH), carboxilato (-COO-), carbamoilo (-CO)-NH₂, alquilcarbamoilo C₁-C₂₄ monosustituido (-CO)-NH(alquil C₁-C₂₄), alquilcarbamoilo disustituido (-CO)-N(alquil C₁-C₂₄)₂, arilcarbamoilo monosustituido (-CO)-NH(arilo), tiocarbamoilo (-CS)-NH₂, carbamido (-NH-(CO)-NH₂), ciano (-C≡N), isociano (-N≡C-), cianato (-O-C≡N), isocianato (-O-N≡C-), isotiocianato (-S-C≡N), azido (-N=N+=N-), formilo (-CO)-H, tioformilo (-CS)-H, amino (-NH₂), amino mono y di-(alquil C₁-C₂₄)-sustituido, amino mono y di-(arilo C₅-C₂₀)-sustituido, alquilamido C₂-C₂₄ (-NH-(CO)-alquilo), arilamido C₅-C₂₀ (-NH-(CO)-arilo), imino (-CR=NH en el que R = hidrógeno, alquilo C₁-C₂₄, arilo C₅-C₂₀, alcarilo C₆-C₂₀, aralquilo C₆-C₂₀, etc.), alquilimino (-CR=N(alquilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), arilimino (-CR=N(arilo), en el que R = hidrógeno, alquilo, arilo, alcarilo, etc.), nitro (-NO₂), nitroso (-NO), sulfo (-SO₂-OH), sulfonato (-SO₂-O-), alquilsulfanilo C₁-C₂₄ (-S-alquilo; también denominado "alquiltio"), arilsulfanilo (-S-arilo; también denominado "ariltio"),

45

50

55

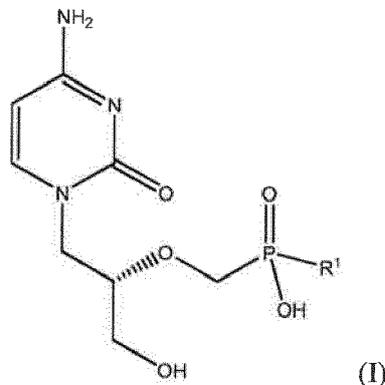
alquilsulfinilo C₁-C₂₄ (-SO)-alquilo), arilsulfinilo C₅-C₂₀ (-SO)-arilo), alquilsulfonilo C₁-C₂₄ (-SO₂-alquilo), arilsulfonilo C₅-C₂₀ (-SO₂-arilo), fosfona (-P(O)(OH)₂), fosfonato (-P(O)(O-)₂), fosfinato (-P(O)(O-)), fosfo (-PO₂) y fosfino (-PH₂), fosfino mono y di-(alquil C₁-C₂₄)-sustituido, fosfino mono y di-(aril C₅-C₂₀)-sustituido; y los restos hidrocarbilo alquilo C₁-C₂₄ (incluyendo alquilo C₁-C₁₈, incluyendo además alquilo C₁-C₁₂ e incluyendo además alquilo C₁-C₆), alqueno C₂-C₂₄ (incluyendo alqueno C₂-C₁₈, incluyendo además alqueno C₂-C₁₂ e incluyendo además alqueno C₂-C₆), alquino C₂-C₂₄ (incluyendo alquino C₂-C₁₈, incluyendo además alquino C₂-C₁₂ e incluyendo además alquino C₂-C₆), arilo C₅-C₃₀ (incluyendo arilo C₅-C₂₀ e incluyendo además arilo C₅-C₁₂) y aralquilo C₆-C₃₀ (incluyendo aralquilo C₆-C₂₀ e incluyendo además aralquilo C₆-C₁₂). Además, los grupos funcionales mencionados anteriormente pueden estar, si lo permite un grupo particular, sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales adicionales o con uno o más restos hidrocarbilo tales como los indicados anteriormente de manera específica. De manera similar, los restos hidrocarbilo mencionados anteriormente pueden estar sustituidos adicionalmente con uno o más grupos funcionales o restos hidrocarbilo adicionales tales como los indicados específicamente.

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

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

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

La divulgación proporciona métodos de síntesis para ésteres de ácido fosfónico sustituidos, por ejemplo métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de fórmula (I):



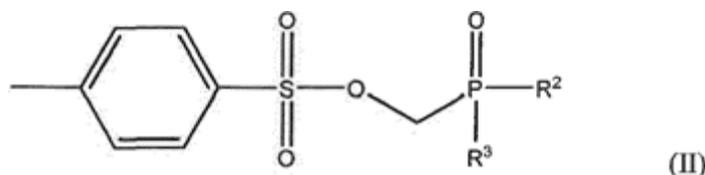
en la que:

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

R¹ puede ser alcoxi C₁₀-C₃₀-alcoxi C₂-C₄-.

R¹ puede ser hexadeciloxipropiloxi-.

35 La divulgación también proporciona métodos de síntesis para fosfonatos sustituidos, particularmente tosiloximetil-fosfonatos sustituidos, por ejemplo métodos para la preparación de compuestos que tienen la estructura de fórmula II:



en la que:

R² es alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido o alcoxi C₁-C₃₀-alcoxi C₁-C₆- no sustituido o sustituido; R³ es OR⁴ u O-A⁺;

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

A⁺ es Li⁺, Na⁺ o K⁺.

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

En otro ejemplo, R³ es O-A⁺ y R² es hexadeciloxipropiloxi-.

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

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

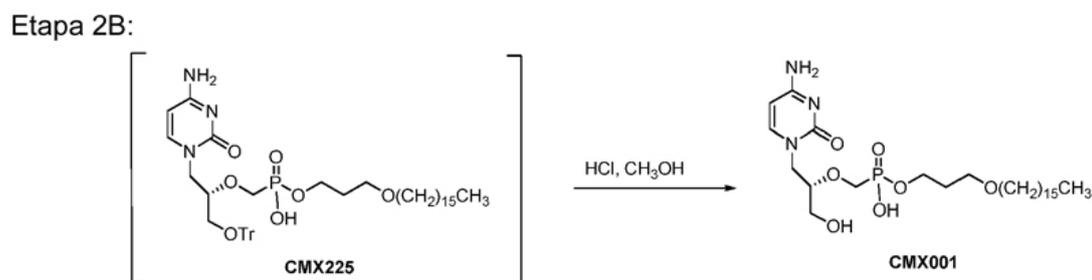
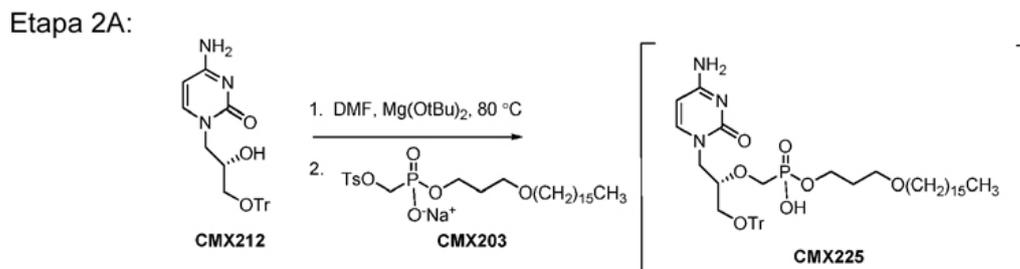
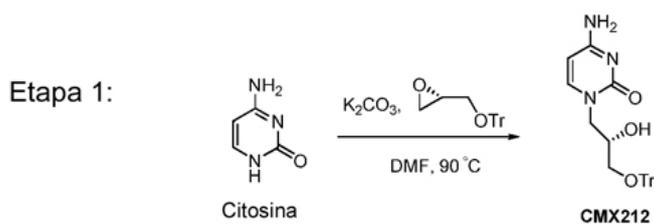
La presente divulgación proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de fórmulas I y II. La presente divulgación también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos dados a conocer de la presente invención según los siguientes esquemas y tal como se muestra en los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

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

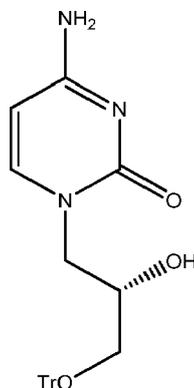
- Los procedimientos de síntesis pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales, por tanto pueden usarse diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o cerca del final del procedimiento global, aunque puede ser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

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

Esquema 1

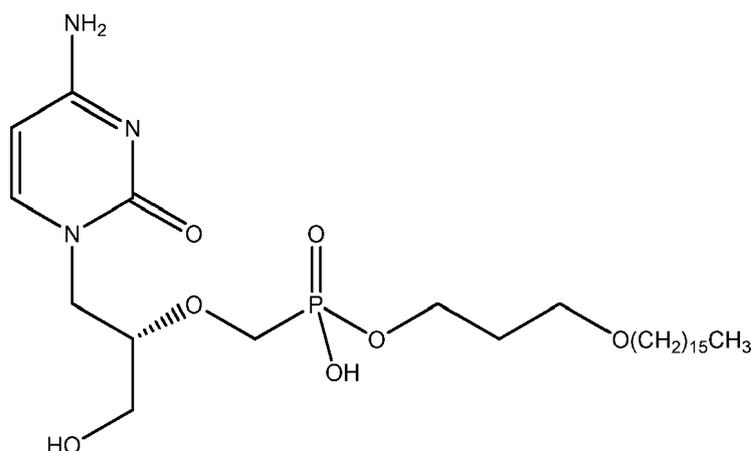


Etapa 1: Síntesis de (S)-N¹-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi)propil]citosina (CMX212)



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

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



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

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

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

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

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

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

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

Posteriormente, y con referencia a la etapa 2A del procedimiento A, se prepara el éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[[S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)-2-(trifenilmetoxi)etil]metil]-fosfónico (CMX225) intermedio poniendo en contacto CMX212 con CMX203 en presencia de una base adecuada tal como un alcóxido de metal (por ejemplo, di-*terc*-butóxido de magnesio, *terc*-butóxido de sodio, *terc*-butóxido de litio) en un disolvente adecuado (por ejemplo, DMF, N,N-dimetilacetamida, dimetilsulfóxido, 1-metil-2-pirrolidinona) a una temperatura de reacción adecuada (por ejemplo, de 50 a 110°C) hasta completarse la reacción. Se somete la mezcla resultante a una extracción acuosa (por ejemplo, en condición ácida). Después se extrae CMX225 con un disolvente orgánico adecuado

(por ejemplo, acetato de etilo, acetato de isopropilo, diclorometano). En métodos preferidos, no se necesita purificación mediante cromatografía en columna. Por ejemplo, la etapa de extracción acuosa puede usarse para evitar la purificación mediante cromatografía en columna.

La alquilación de CMX212 puede no dar como resultado una alquilación significativa del grupo 4-amino.

- 5 La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 5% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 4% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 3% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 2% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 1,5% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 1,0% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 0,75% de CMX212 bis-alquilado. La etapa 2A del procedimiento A puede dar como resultado menos del 0,5% de CMX212 bis-alquilado.

Se puede proporcionar CMX212 con una pureza superior al 90% puro, por ejemplo, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.

- 15 Se puede proporcionar CMX212 con no más del 10% de contaminación por citosina, por ejemplo, no más del 7,5% de contaminación por citosina, no más del 5% de contaminación por citosina, no más del 2,5% de contaminación por citosina, no más del 1% de contaminación por citosina.

Se puede proporcionar CMX203 con una pureza superior al 80% puro, por ejemplo, superior al 82,5% puro, superior al 85% puro, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.

- 20 Se puede proporcionar el alcóxido de metal con una pureza superior al 85%, por ejemplo, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.

El alcóxido de metal puede ser di-*terc*-butóxido de magnesio.

- 25 Se puede proporcionar di-*terc*-butóxido de magnesio con una pureza superior al 85%. Por ejemplo, superior al 87,5% puro, superior al 90,0% puro, superior al 92,5% puro, superior al 95% puro, superior al 97,5% puro o superior al 99% puro.

El alcóxido de metal puede ser di-*terc*-butóxido de magnesio y la tasa de conversión de CMX212 y CMX203 en CMX225 es superior al 80%, 85%, 90% o 95%.

La temperatura adecuada para la etapa 2A del procedimiento A puede ser de aproximadamente 80°C y la reacción se puede completar aproximadamente en 4 horas.

- 30 La disolución acuosa usada para la extracción acuosa puede ser HCl acuoso.

El disolvente orgánico adecuado para extraer CMX225 puede ser acetato de isopropilo.

Se puede emplear destilación a vacío tras la etapa de extracción acuosa.

El disolvente (por ejemplo, acetato de isopropilo o DMF) puede ser cambiado por metanol.

- 35 Posteriormente y con referencia a la etapa 2B del procedimiento A, se prepara éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido [[(S)-2-(4-amino-2-oxo-1(2H)-pirimidinil)-1-(hidroximetil)etoxi]metil]-fosfónico (CMX001) poniendo en contacto CMX225 con un agente de desprotección adecuado (por ejemplo, cloruro de hidrógeno, cloruro de acetilo) en un disolvente adecuado (por ejemplo, metanol) hasta completarse la reacción. Se recrystaliza CMX001 usando un sistema de disolvente adecuado (por ejemplo, metanol:acetona:agua, etanol, metanol).

La desprotección de CMX225 puede ser completada con gas cloruro de hidrógeno.

- 40 La temperatura de la reacción de desprotección se puede mantener entre 0 y 20°C, por ejemplo, entre y 15°C.

La etapa 2B del procedimiento A se puede extinguir con agua y el pH se ajusta a aproximadamente 2,3- 2,7, por ejemplo, a aproximadamente 2,5.

La recrystalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado puede producir material con una pureza superior al 91% (por ejemplo, > 92%, >93%, > 94%, >95%, > 97,5%, > 98%, > 99% o >99,5%)

- 45 La recrystalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado puede producir la forma A. Preferiblemente, la forma A tiene una pureza superior al 91% (por ejemplo, > 92%, >93%, > 94%, >95%, > 97,5%, > 98%, > 99% o >99,5%).

En un ejemplo, la forma A no es un hidrato.

En otro ejemplo, la forma A es un solvato, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.

En otro ejemplo, la forma A puede ser un solvato no estequiométrico, por ejemplo, un solvato de metanol, un solvato de etanol o un solvato de isopropanol.

- 5 La forma A puede ser un solvato desolvatado, por ejemplo, un solvato de metanol desolvatado, un solvato de etanol desolvatado o un solvato de isopropanol desolvatado.

La recristalización de CMX001 con un sistema de disolvente adecuado puede producir material con una pureza >99%, de pureza mediante AUC (área bajo la curva) por HPLC.

En un ejemplo, no se usa cromatografía en columna en la síntesis de CMX001.

- 10 Se puede aislar CMX001 como ácido libre.

Se puede recristalizar CMX001 en metanol.

Se puede recristalizar CMX001 y se aísla en metanol a una temperatura no inferior a 20°C.

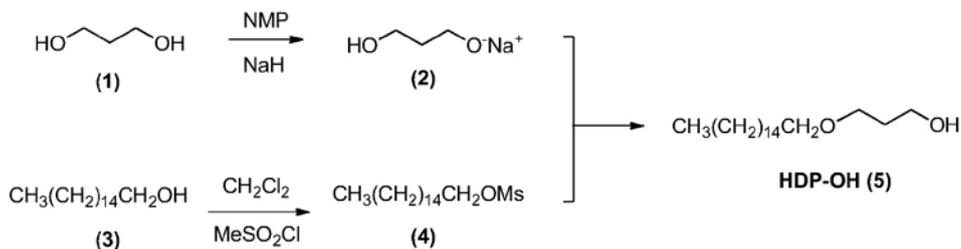
- 15 Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 5% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 4% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 3% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 2% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 1,5% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 1,0% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 0,75% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 0,5% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 0,4% de CMX001 N⁴-alquilado. Las etapas 2A y 2B del procedimiento A pueden dar como resultado menos del 0,3% de CMX001 N⁴-alquilado.

- 25 Se puede usar otro alcóxido de metal (por ejemplo, t-butóxido de potasio) en la etapa 2A en lugar de t-butóxido de magnesio y el nivel de CMX001 N⁴-alquilado es significativamente mayor (por ejemplo, al menos cinco veces mayor) que cuando se usa t-butóxido de magnesio.

Procedimiento B: Síntesis de sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico (CMX203)

Esquema 2

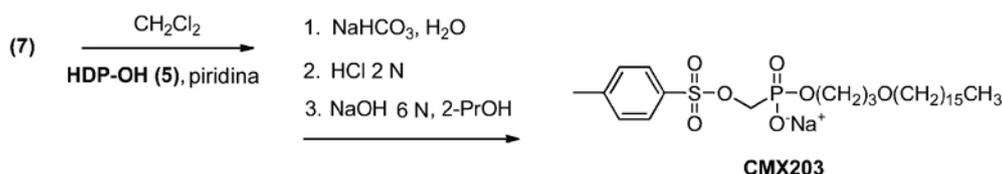
Etapa 1:



Etapa 2A:



Etapa 2B:

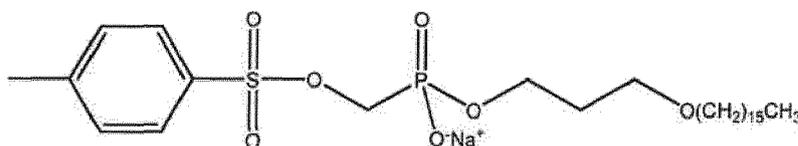


Etapa 1: Síntesis de 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)



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

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



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

25 Se representa otro método preferido en el Procedimiento B. El procedimiento describe un método mejorado para preparar sal de sodio del éster mono[3- (hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonyl]oxi]metil]-fosfónico

(CMX203). En el presente documento se describen las etapas 1, 2A y 2B.

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

Se puede recrystalizar 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) en acetonitrilo.

Se puede proporcionar hexadecanol (3) con alta pureza. Por ejemplo, hexadecanol (3) es puro en más del 95%, puro en más del 96%, puro en más del 97%, puro en más del 98%, puro en más del 99% o puro en más del 99,5%.

Se puede proporcionar NMP con alta pureza. Específicamente, NMP no incluye una impureza química de butirrolactona. Por ejemplo, NMP es pura en más del 95%, pura en más del 96%, pura en más del 97%, pura en más del 98%, pura en más del 99% o pura en más del 99,5%.

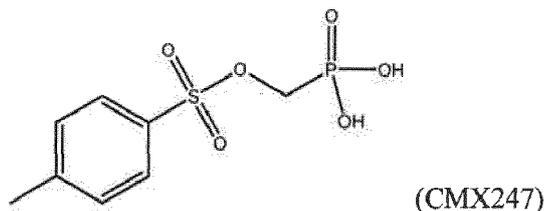
Posteriormente y con referencia a la etapa 2A del procedimiento B, se prepara el 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)metilo (7) intermedio poniendo en contacto (tosiloxi)metilfosfonato de dietilo (6) con bromotrimetilsilano en un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo) a una temperatura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

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

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

La etapa 2B del procedimiento B puede comprender el uso de diclorometano como disolvente en vez de otro disolvente (por ejemplo, dietil éter).

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



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

La recrystalización de CMX203 con un sistema de disolvente adecuado puede producir material con una pureza $\geq 99\%$.

La recrystalización de CMX203 con un sistema de disolvente adecuado puede producir material con $\leq 1\%$ de CMX247, por ejemplo, $\leq 0,5\%$, $\leq 0,25\%$, $\leq 0,1\%$ o $\leq 0,01\%$.

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

Se divulgan aquí compuestos con alta pureza o en una forma m3rfica espec3fica (por ejemplo, la forma A), composiciones descritas en el presente documento y m3todos para el tratamiento o la prevenci3n de una o m3s infecciones virales en un sujeto, por ejemplo, un sujeto inmunodeficiente. Los sujetos inmunodeficientes incluyen

receptores de trasplantes de órganos, pacientes que se someten a hemodiálisis, pacientes con cáncer, pacientes que reciben fármacos inmunosupresores y pacientes con infección por VIH. La presente invención contempla el tratamiento terapéutico y/o profiláctico de sujetos inmunodeficientes así como de sujetos que corren el riesgo de volverse inmunodeficientes pero aún no muestran síntomas de ser inmunodeficientes. Los ejemplos de sujetos con riesgo de volverse inmunodeficientes incluyen, sin limitación, sujetos que toman fármacos inmunosupresores o fármacos quimioterápicos, sujetos que tienen cáncer y sujetos con infección por VIH.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden la Forma mórfica B de la presente invención en combinación con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene un compuesto de la presente invención en una forma adecuada para su administración a un sujeto. En una realización, la composición farmacéutica está a granel o en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una variedad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa i.v., un comprimido, una bomba individual en un inhalador de aerosol o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación del compuesto dado a conocer o sal, hidrato, solvato o isómero del mismo) en una dosis unitaria de composición es una cantidad eficaz y varía según el tratamiento particular implicado. Un experto en la técnica apreciará que algunas veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosificación dependiendo de la edad y el estado del paciente. La dosificación también dependerá de la vía de administración. Se contempla una variedad de vías, incluyendo vía oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, por inhalación, bucal, sublingual, intrapleural, intratecal, intranasal y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalatorios. En una realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, portadores y/o formas de dosificación que, dentro de alcance del criterio médico razonable, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, proporcional a una razón de riesgo/beneficio razonable.

"Excipiente o portador farmacéuticamente aceptable" significa un excipiente o portador que es útil para preparar una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y no indeseable ni biológicamente ni de otro modo e incluye excipiente que es aceptable para su uso veterinario así como para su uso farmacéutico en seres humanos. Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones

incluye tanto uno como más de un excipiente de este tipo.

Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con su vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, oral (por ejemplo, por inhalación), transdérmica (tópica) y transmucosa. Las disoluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminetetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH puede ajustarse con ácidos o bases, tales como ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. La preparación parenteral puede encerrarse en ampollas, jeringas desechables o viales de múltiples dosis hechos de vidrio o plástico.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un agente farmacéutico para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad o estado identificado o para mostrar un efecto terapéutico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante cualquier método de ensayo conocido en la técnica. La cantidad eficaz precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, tamaño y salud del sujeto; la naturaleza y el grado del estado; y el producto terapéutico o combinación de productos terapéuticos seleccionados para su administración. Las cantidades terapéuticamente eficaces para una situación dada pueden determinarse mediante experimentación de rutina que está dentro de la habilidad y el criterio del médico. En un aspecto preferido, la enfermedad o el estado que va a tratarse es infección viral.

Para cualquier compuesto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estimarse inicialmente o bien en ensayos de cultivo celular, por ejemplo, de células neoplásicas, o bien en modelos animales, habitualmente ratas, ratones, conejos, perros o cerdos. El modelo animal también puede usarse para determinar el intervalo de concentración apropiado y la vía de administración. Entonces puede usarse tal información para determinar dosis útiles y vías para la administración en seres humanos. La eficacia terapéutica/profiláctica y la toxicidad pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales para experimentación, por ejemplo, DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población) y DL_{50} (la dosis letal para el 50% de la población). La razón de dosis entre efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede expresarse como la razón, DL_{50}/DE_{50} . Se

prefieren composiciones farmacéuticas que muestran grandes índices terapéuticos. La dosificación puede variar dentro de este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada, la sensibilidad del paciente y la vía de administración.

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

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

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

20 clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede provocarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

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

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

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

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

compuestos activos se formulan para dar pomadas, ungüentos, geles o cremas tal como se conoce generalmente en la técnica.

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

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

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

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

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

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

Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 2 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 1 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 2 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 3 mg/kg. Por ejemplo, a un sujeto se le puede administrar una primera dosis de 4 mg/kg seguida por una o más dosis adicionales a 4 mg/kg.

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

También se describe aquí una forma de dosificación oral que comprende un compuesto de fórmula (I) que tiene una

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

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

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

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

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

La forma de dosificación oral puede proporcionar más de una de las características farmacocinéticas descritas anteriormente, por ejemplo, el AUC_{0-inf} o la $C_{máx}$ del compuesto de fórmula (I) o el metabolito (es decir, cidofovir) o la razón de $C_{máx}$ del metabolito (es decir, cidofovir) con respecto al compuesto de fórmula (I), por ejemplo, 2, 3, 4 o más de las características farmacocinéticas en cualquier combinación.

El comportamiento farmacocinético de una composición variará en cierta medida de un sujeto a otro sujeto dentro de una población. Los números descritos anteriormente Las composiciones de la invención se basan en el comportamiento promedio en una población. La presente invención pretende abarcar composiciones que en promedio caen dentro de los rangos dados a conocer, aunque se entiende que ciertos sujetos pueden estar fuera de los rangos.

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

Los compuestos de la presente divulgación pueden formar adicionalmente sales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la divulgación reivindicada.

Tal como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto original se modifica preparando sales de ácido o base del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas, sales de álcali u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas

convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de ácidos no tóxicos orgánicos o inorgánicos. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos seleccionados de 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, 1,2-etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, laurilsulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y los aminoácidos que se producen de manera habitual, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

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

La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien se sustituye por un ion de metal, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o bien se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, dietilamina, dietilaminoetanol, etilendiamina, imidazol, lisina, arginina, morfina, 2-hidroxi-etilmorfina, dibencil-etilendiamina, trimetilamina, piperidina, pirrolidina, bencilamina, hidróxido de tetrametilamonio y similares.

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

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

Los compuestos de la presente divulgación también pueden prepararse como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan de manera intercambiable en el presente documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo *in vivo*. Dado que los profármacos son conocidos por potenciar numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la presente invención pretende cubrir profármacos de los compuestos reivindicados en la actualidad, métodos para administrar los mismos y composiciones que los contienen. Se pretende que los "profármacos" incluyan cualquier portador unido de manera covalente que libere el fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando se administra tal profármaco a un sujeto. Los profármacos de la presente invención se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, o bien mediante manipulación de rutina o bien *in vivo*, para dar el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo está unido a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxilo libre o carbonilo libre, respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N,N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres etílicos, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo), N-bases de Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y enol-ésteres de grupos funcionales cetona y aldehído en los compuestos. Véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, págs. 1-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

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

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

Pueden encontrarse técnicas para formulación y administración de los compuestos de la invención dados a conocer en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en el presente documento y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente

aceptable. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen diluyentes o cargas sólidas inertes y disoluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en el presente documento.

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

- 20 Debe entenderse que aunque la invención se ha descrito junto con las realizaciones específicas preferidas de la misma, la descripción anterior, así como los ejemplos que siguen, pretenden ilustrar y no limitar el alcance de la invención. Los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar diversos cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del alcance de la invención, y además que otros aspectos, ventajas y modificaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a los que pertenece la invención.

- 25 Todos los porcentajes y razones usados en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención resultan evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. Basándose en la presente descripción, el experto en la materia puede identificar y emplear otros componentes y metodologías útiles para poner en práctica la presente invención.

Ejemplos

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

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

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

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

- 40 Reactivos y materiales

Agua (H₂O), de calidad cromatográfica Metanol (MeOH), de calidad cromatográfica

Acetato de amonio, de grado ACS

Etilendiaminotetraacetato de disodio (EDTA), de grado ACS

Patrón de referencia de citosina

- 45 ACC-338.1 (CMX212) patrón de referencia Patrón de impurezas de bis-tritilo

Jeringa dotada de un filtro de jeringa de 0,45 \square m

Columna: Phenomenex Synergi Polar-RP, 150 mm x 3 mm, 4 \square m de tamaño de partícula. Preparación de fases móviles

Disolución tampón 50 mM:

- 50 Combinar 3,85 g de acetato de amonio y 18,6 mg de EDTA de disodio con 1000 ml de agua y mezclar para disolver

ES 2 700 117 T3

los sólidos. Filtrar a través de un filtro de 0,45 μ m.

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

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

5 Fase móvil B: metanol al 100%

Parámetros operativos

Detección: UV a 274 nm o 225 nm

Volumen de inyección: 5 μ l Temperatura de columna: 30°C

Velocidad de flujo: 0,8 ml/min

10 Gradiente:

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

Tiempos de retención aproximados:

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

15 Ejemplo 1

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

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, a la temperatura ambiental se cargó un reactor con (S)-tritol glicidil éter (40,0 kg, 126,4 mol), citosina (12,8 kg, 115,2 mol), carbonato de potasio (1,7 kg, 12,3 mol) y N,N-dimetilformamida anhidra (51,2 kg) y se calentaron a 85-95°C durante 9 horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta

20 60-70°C y se extinguió con tolueno (150,4 kg). Se enfrió la suspensión resultante hasta de -5 a 0°C, se filtró, se lavó con tolueno (25,6 kg) y luego se lavó con acetona (3 x 25,7 kg). Se suspendió la torta de filtración en acetona (128,0 kg) y se calentó a aproximadamente 56°C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta por debajo de 0°C y se filtró. Se lavó la torta con acetona (25,6 kg) y se secó a vacío a 45°C hasta peso constante produciendo 32,4 kg (65,8%) de CMX212 como un sólido de color blanco a blanquecino. La pureza mediante HPLC (AUC) típica fue

25 >99% a la longitud de onda de 274 nm y fue >98% a la longitud de onda de 225 nm. ¹H-RMN concordó con la estructura.

Punto de fusión = 215°C (descomposición).

Tabla 1. Resumen de parámetros de reacción para CMX212

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

Ejemplo 2

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

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

30

Tabla 2. Resumen de parámetros de reacción para CMX225

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

Acetato de isopropilo	6-10,5% p/p	10,0% p/p
HCl 0,5 M	9,5-10,5% p/p	10,0% p/p

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

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

5

Tabla 3. Resumen de parámetros de reacción para CMX001

Reactivo	Intervalo	Óptimo
CMX225	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Cloruro de hidrógeno	1,0 -10,0 equiv. mol.	3,0 equiv. mol.
Metanol (recristalización)	6,0-10,0% p/p	7,0% p/p
Tiempo de reacción	De 1 a 72 horas	2 horas
Temperatura de reacción	10-40°C	15°C
Extinción con agua	7,75-15% p/p	8,0% p/p
Temperatura de aislamiento	0-25°C	20°C

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

Los disolventes adicionales usados que produjeron CMX001 incluyen: diclorometano.

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

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

Ejemplo 3

15 Preparación de metanosulfonato de hexadecilo (4)

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

25

Tabla 4. Resumen de parámetros de reacción para 4

Reactivo	Intervalo	Óptimo
1-hexadecanol	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Cloruro de hidrógeno	1,0 -1,3 equiv. mol.	1,1 equiv. mol.
Diisopropiletilamina ¹	1,0 -1,5 equiv. mol.	1,05 -1,1 equiv. mol.
Diclorometano	5,0-11,0 equiv. vol.	5,0 equiv. vol.

ES 2 700 117 T3

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

Ejemplo 4

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

5 Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, se cargó un reactor con 1,3-propanodiol (4,07 kg) y NMP (30 l). Se enfrió la reacción hasta de -5 a 5°C y se mantuvo bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cuidadosamente en porciones hidruro de sodio (1,07 kg, al 60% en aceite mineral). Después de completarse la adición, se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se añadió lentamente una disolución de metanosulfonato de hexadecilo 4 (4,39 kg) disuelto en NMP (10 l) a la mezcla de reacción a de 20 a 55°C. Se agitó la disolución resultante durante de 12 a 28 horas a de 20 a 35°C. Se monitorizó la reacción mediante CG-EM y se consideró completa cuando la

10 tasa de conversión fue \square 95%. Se enfrió la mezcla de reacción hasta de -5 a 5°C y se diluyó lentamente con agua (15 l). Se extrajo la reacción con acetato de etilo (2 x 25 l). Se lavó la fase orgánica con agua (20 l), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un aceite de color marrón. Se disolvió el producto en bruto en metanol (20 l) y se envejeció a de 20 a 30°C durante 12 horas. Se filtraron las impurezas sólidas resultantes y se desecharon y se concentró el filtrado. Se añadió acetonitrilo (40 l) al concentrado y se envejeció la mezcla de 5 a 15°C durante 16 horas. Se filtró el sólido y se secó a de 25 a 30°C para proporcionar 5 como un sólido blanco (3,1 kg, 77%). La pureza mediante HPLC (AUC)

15 típica fue >95%. ¹H-RMN concordó con la estructura.

Tabla 5. Resumen de parámetros de reacción para 5

Reactivo	Intervalo	Óptimo
1,3-propanodiol	3,9-4,0 equiv. mol.	3,9 equiv. mol.
Hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral)	1,95 -2,0 equiv. mol.	1,95 equiv. mol.
NMP ³	3,0-14,0 equiv. mol.	7,4 equiv. mol.
Metanosulfonato de hexadecilo (4)	1,0 equiv. mol.	1,0 equiv. mol.
Tiempo de reacción	De 12 a 48 horas	De 12 a 28 horas
Temperatura de reacción	De -10 a 55°C	De -10 a 55°C
Los disolventes adicionales usados que produjeron 5 incluyen: 2-metil-tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida y tolueno.		
Los disolventes adicionales usados para recristalizar 5 incluyen: acetato de etilo:acetonitrilo (1:2 v/v).		

Ejemplo 5

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

Bajo una atmósfera inerte, por ejemplo, nitrógeno, se cargó un reactor con (tosiloxi)metiloxifosfonato de dietilo (6, 4,00 kg) y acetonitrilo anhidro (36 l). Se añadió cuidadosamente bromotrimetilsilano (6,65 kg) a la reacción. Una vez que se completó la adición, se agitó la reacción a de 20 a 30°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 55°C y se agitó

25 durante dos horas más. Se enfrió la mezcla hasta de 20 a 30°C y se concentró a vacío. Se disolvió el concentrado en diclorometano anhidro (36 l) y se añadió lentamente cloruro de oxalilo (5,52 kg) a lo largo de dos horas. Se observó un desprendimiento de gas excesivo a partir de la reacción. Se agitó la reacción durante dos horas y se añadió N,N-

5 dimetilformamida (DMF) (2,0 ml). Después de la adición de DMF, se agitó la reacción durante de 12 a 16 horas. Se concentró la mezcla de reacción para dar 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil)metilo (7) como un aceite de color marrón. Se disolvió 7 en diclorometano anhidro (36 l) y se añadió 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5) (3,25 kg). Se enfrió la reacción hasta de -5 a 5°C y se añadió gota a gota piridina (2,56 kg). Después de completarse la reacción, se agitó la mezcla a de 20 a 30°C durante dos horas y luego se extinguió mediante la adición lenta de agua (5,0 l). Se añadieron los primeros 500 ml de agua a lo largo de 30 minutos debido a una intensa exoterma. Se añadió el resto del agua a lo largo de 15 minutos. Se añadió una disolución saturada de

10 bicarbonato de sodio a lo largo de 30 minutos y se continuó con la agitación durante una hora. Se ajustó el pH de la mezcla a 2,0 con ácido clorhídrico 6 N. Se separó la fase orgánica y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (10 l). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua (2 x10 l), se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para proporcionar un aceite de color marrón. Se disolvió el producto en bruto en 2-propanol (50 l) y se añadió hidróxido de sodio 6 N (4,0 ml). Se mantuvo la disolución a de 20 a 30°C durante tres días. Se recogió el precipitado mediante filtración y se lavó con 2-propanol (12 l). Se secó la torta de filtración a vacío para dar CMX203

15 como un sólido blanco (4,50 kg, el 73% basado en 3-(hexadeciloxi)propan-1-ol (5)).

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

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

Tabla 7. Resumen de parámetros de reacción para CMX203

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

Disolvente(s)	Razón	Equiv. en volumen
---------------	-------	-------------------

ES 2 700 117 T3

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

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

Ejemplo 6

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

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

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

Reactivo	Cantidad	Moles
Citosina	12,5 kg	112,5 moles
(S)-tritol glicidil éter	39,1 kg	123,6 moles
Carbonato de potasio	1,6 kg	11,8 moles
N,N-dimetilformamida	60,0 kg	-

ES 2 700 117 T3

Agua	38,9 gal.	-
Tolueno	125,0 l	-
Acetona	150,0 l	-

Ejemplo 7

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

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

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

20

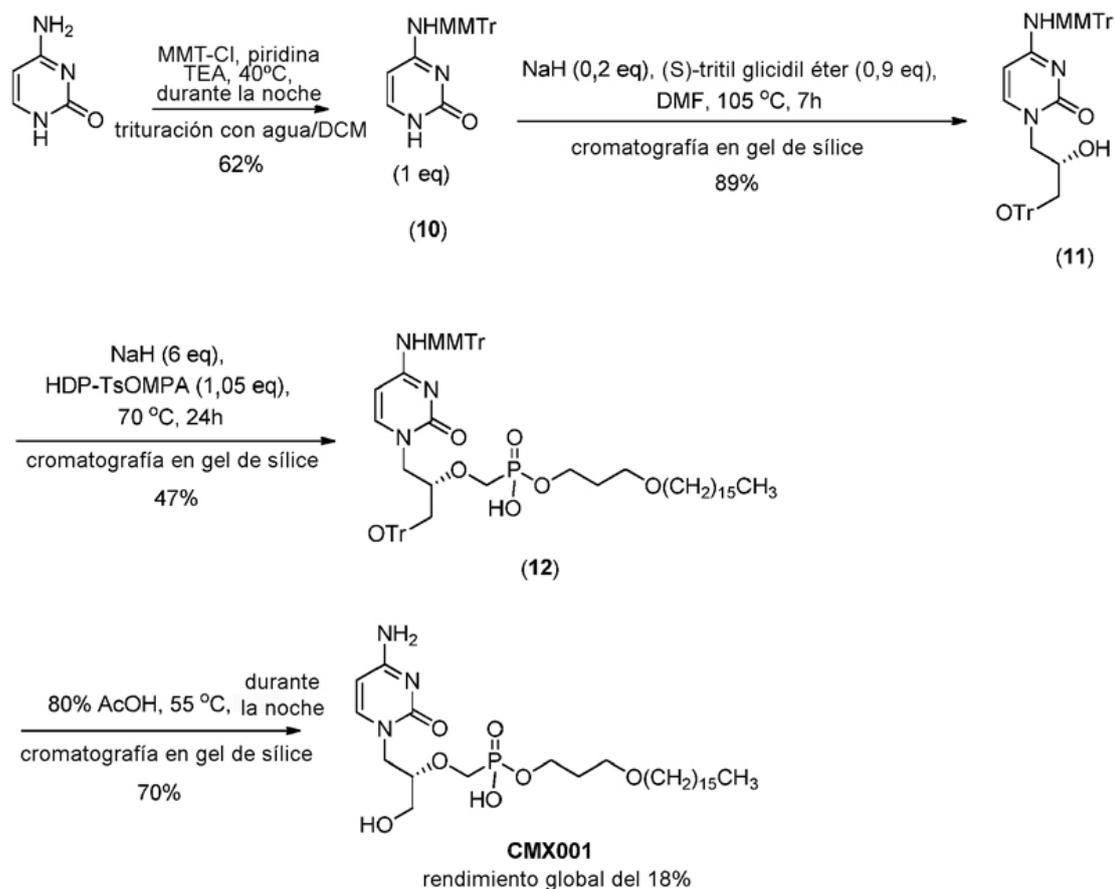
Tabla 9. Materiales usados para la preparación del ejemplo 7 de CMX001

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

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

Ejemplo 8

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



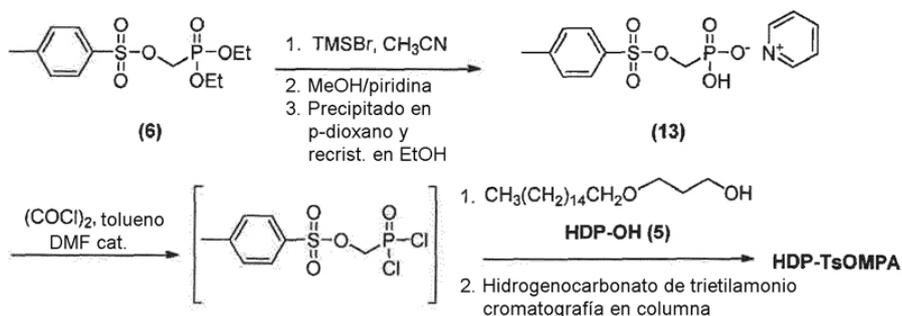
Síntesis de N⁴-monometoxitritil-0^{3'}-tritol-dihydroxipropilcitosina (11): Se agitaron N⁴-monometoxitritilcitosina (10) (3,44 g, 8,9 mmol) e hidruo de sodio (0,043 g, 1,78 mmol) en dimetilformamida (DMF) (50 ml) a temperatura ambiente durante una hora. Se trató la mezcla de reacción con (S)-tritol glicidil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

Síntesis de éster hexadeciloxipropílico de N⁴-monometoxitritil-0^{3'}-tritol-cidofovir (12): Se añadió hidruo de sodio (0,14 g, 6,0 mmol) a una disolución de N⁴-monometoxitritil-0^{3'}-tritol-dihydroxipropilcitosina (0,70 g, 1,0 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió éster hexadecilopropílico de toluenosulfoniloximetilfosfonato (HDP-TsOMPA) (0,82 g, 1,05 mmol) a la disolución y se agitó la mezcla a 70°C durante 24 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Se extrajo la mezcla con cloroformo y se lavó con agua, se secó, se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el producto deseado con el 47% de rendimiento.

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (CMX001): Se trató éster hexadeciloxipropílico de N⁴-monometoxitritil-0^{3'}-tritol-cidofovir (0,38 g, 0,35 mmol) con ácido acético al 80% (10 ml) y se agitó a 55°C durante la noche. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol al 20% en diclorometano) para proporcionar el producto deseado con el 70% de rendimiento. El rendimiento global de CMX001 fue del 18%.

Ejemplo 9

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



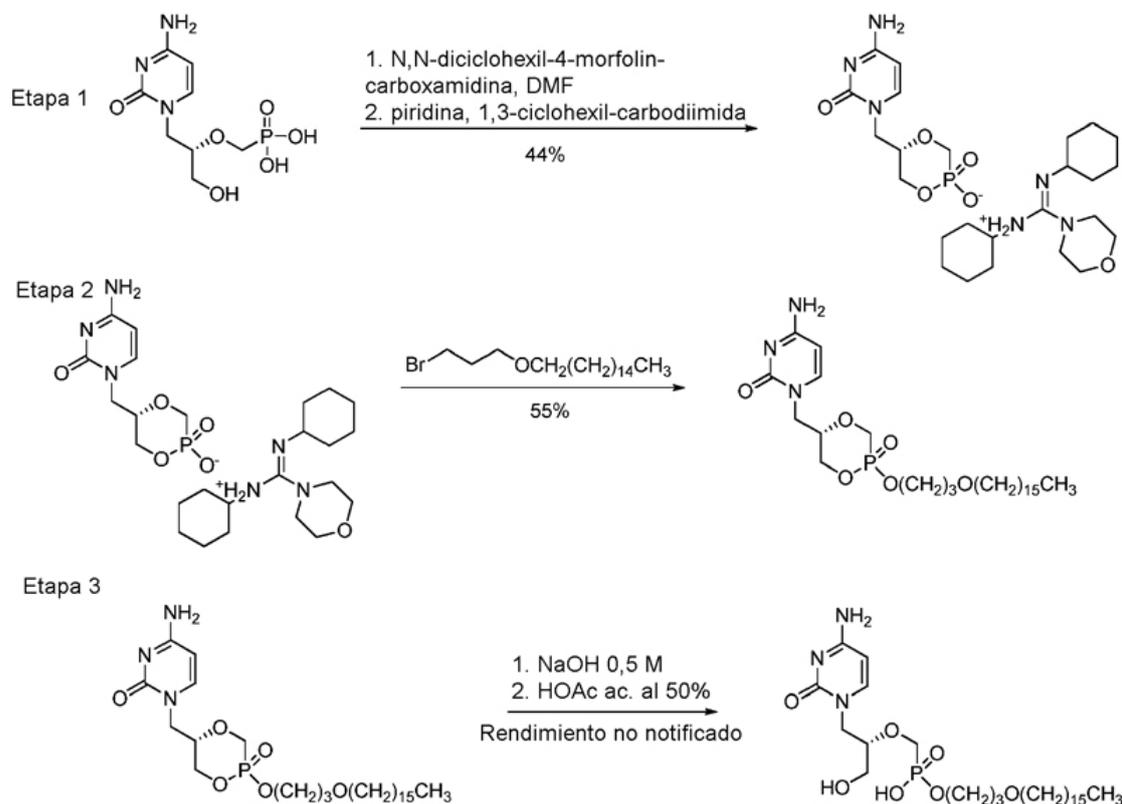
5 Síntesis de toluenosulfoniloximetilfosfonato de piridinio (13): Se disolvió toluenosulfoniloximetilfosfonato de dietilo (6) (1,0 g, 3,1 mmol) se disolvió en acetonitrilo seco (25 ml) y se enfrió la mezcla en un baño de hielo y se sometió a agitación magnética. Se añadió bromotrimetilsilano (1,42 g,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

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

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

Ejemplo 10

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



Tal como se describe en el documento US 6.716.825, en la etapa 1 del esquema anterior, se suspendió cidofovir en N,N-DMF y se añadió N,N'-d ciclohexil-4-morfolin-carboxamida. Se agitó la mezcla durante la noche para disolver el cidofovir. Luego se cargó la disolución transparente en un embudo de adición y se añadió lentamente (30 min) a una disolución de piridina caliente (60°C) con agitación que contenía 1,3-diciclohexilcarbodiimida. Se agitó la mezcla de reacción resultante a 100°C durante 16 h, se enfrió hasta temperatura ambiente y se eliminaron los disolventes a presión reducida. Se adsorbió la mezcla de reacción sobre gel de sílice y se purificó el producto mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (CH₂Cl₂ y MeOH) seguido por CH₂Cl₂/MeOH/H₂O 5:5:1. Se combinaron las fracciones que contenían el producto y se concentraron a vacío. Se aisló el producto, la sal de DCMC de cidofovir cíclico con un rendimiento del 44%. En la etapa 2, se cargó una disolución de sal de DCMC de cidofovir cíclico en N,N-DMF seca con 1-promo-3-hexadeciloxipropano y se agitó la mezcla y se calentó a 80°C durante 6 h. Se concentró a vacío la disolución, se adsorbió el residuo sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando elución en gradiente (CH₂Cl₂ y etanol). Se eluyó el producto con CH₂Cl₂/EtOH 90:10. Se concentraron a vacío las fracciones que contenían producto puro. Se obtuvo hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico con un rendimiento del 55%. En la etapa 3, se disolvió hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico en NaOH 0,5 M y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Luego se añadió gota a gota ácido acético acuoso al 50% para ajustar el pH a 9. Se aisló el hexadeciloxipropil-cidofovir precipitado mediante filtración, se enjuagó con agua y se secó. Se cristalizó el producto en p-dioxano/agua 3:1 para dar hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV, es decir, CMX001).

Ejemplo 10A

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

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico: A una disolución heterogénea de cidofovir cíclico (39 g, 0,131 mol, 1 equiv., adquirido de Gilead Sciences) en N,N-DMF (2,0 l) bajo una atmósfera de nitrógeno se le añadió N,N'-d ciclohexil-4-morfolincarboxamidina (DCMC) (0,131 mol, 38,51 g, 1 equiv.). Esto se agitó durante la noche. Esto disolvió la mayor parte del sólido en la mezcla de reacción. A esta disolución se le añadió 1-bromo-3-hexadeciloxipropano (238,45 g, 0,656 mol, 5 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 80°C y se agitó durante 6 horas. Se concentró a vacío la mezcla de reacción en bruto a 80°C. Se absorbió la mezcla de reacción en bruto sobre gel de sílice (300 g) y se purificó mediante cromatografía en columna (800 g de SiO₂). Se eluyó la columna con diclorometano (6 l) para eliminar el 1-bromo-3-hexadeciloxipropano en exceso. Luego se cambió la fase de disolvente a CH₂Cl₂:EtOH 9:1 (32 l). El producto apareció con este sistema de disolventes. Se combinaron las fracciones 30 - 39 para dar hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (17,8 g) con un rendimiento del 25%.

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

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

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) con pH ajustado a 4,51 tras la hidrólisis: A hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (4,00 g, 1,0 equivalente) se le añadió hidróxido de sodio 0,5 N (118 ml, 8,0 equivalentes). Se agitó la disolución durante 1,5 h. La disolución permaneció turbia durante toda la hidrólisis. Se ajustó el pH a 4,51 (el objetivo era 4,5) usando ácido acético concentrado (9 ml). Se filtró el sólido resultante (se filtró el sólido en menos de 3 minutos) y se secó a vacío durante la noche. Se obtuvieron 3,5 g de un sólido blanco (polvo fino). Se cristalizó este material en p-dioxano:agua (3:1). El intento inicial de usar una razón de 10 ml/g a 65°C no fue satisfactorio. Se disolvía muy poca cantidad de material a esta razón. Se usaron 85 ml más de dioxano:agua (3:1).

Se filtró la disolución heterogénea a través de un embudo de vidrio con placa filtrante mientras estaba caliente. La filtración tardó aproximadamente 20 segundos. Se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente y luego se puso en la nevera durante la noche. Se filtró el sólido resultante (se filtró el sólido en menos de 1 minuto). Se secó el sólido (polvo blanco) en el horno de vacío a 46°C durante 48 horas (643 mg).

Síntesis de hexadeciloxipropil-cidofovir (HDP-CDV) con pH ajustado a 3,51 tras la hidrólisis: A hexadeciloxipropil-cidofovir cíclico (4,00 g, 1,0 equivalente) se le añadió hidróxido de sodio 0,5 N (118 ml, 8,0 equivalentes). Se agitó la disolución a temperatura ambiente durante 1,5 h. La disolución permaneció turbia durante toda la hidrólisis. Se ajustó el pH a 3,51 mediante la adición gota a gota de ácido acético concentrado (55 ml) y se dejó reposar la reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el producto y se secó al aire durante la noche.

El sólido blanco resultante todavía estaba húmedo por la mañana. Suponiendo que el sólido blanco pesaría □3,6 g cuando se secase por completo basándose en los otros dos productos en bruto secados descritos anteriormente, se

5 inició la cristalización añadiendo 40 ml de una mezcla 3:1 de p-dioxano/agua y calentando hasta 65°C. Se continuó añadiendo p-dioxano/agua 3:1 en porciones de 10 ml cada vez llevando la temperatura de vuelta hasta 65°C. El material estaba casi completamente disuelto después de la adición de un total de 110 ml de dioxano/agua 3:1 a 65°C. Se filtró la mezcla y se almacenó a temperatura ambiente durante 4 h, luego se puso en una nevera durante la noche.

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

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

Ejemplo 11

20 Estudio de cristalinidad de CMX001

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

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

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

CMX001, lote n.º1			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ángstrom	Cuentas	%
2,812	31,39324	3040	100
3,48	25,36881	1,42	0
5,546	15,92261	1390	45,7
6,898	12,80361	8,18	0,3
7,96	11,0981	11,3	0,4
8,242	10,71866	10,9	0,4
8,501	10,39264	7,81	0,3
8,86	9,07267	18,9	0,6
9,36	9,44104	28,1	0,9
9,82	8,9998	8,99	0,3
10,22	8,64843	14,1	0,5
11,051	7,99976	344	11,3
11,477	7,70419	28,7	0,9
12,032	7,34989	93,3	3,1

ES 2 700 117 T3

12,675	6,97818	161	5,3
13,507	6,55026	655	21,5
13,823	6,40129	227	7,5
14,309	6,18484	474	15,6
15,063	5,87679	26,5	0,9
15,638	5,66229	368	12,1
16,58	5,3425	102	3,4
16,871	5,25115	194	6,4
17,875	4,96837	1228	40,4
18,345	4,83238	609	20
18,98	4,67201	727	23,9
19,292	4,59714	1384	45,5
20,22	4,38821	490	16,1
20,52	4,32473	841	27,6
20,83	4,26111	1531	50,3
21,31	4,16624	1467	48,2
22,141	4,01157	380	12,5
22,723	3,91013	475	15,6
23,311	3,8129	1348	44,3
23,885	3,72255	601	19,8
24,293	3,66085	539	17,7
24,97	3,56311	670	22
25,72	3,46094	469	15,4
25,938	3,43235	553	18,2
26,635	3,34413	77,8	2,6
27,168	3,27969	115	3,8
27,785	3,20821	77,7	2,6
28,12	3,17077	16,6	0,5
28,651	3,11316	80,2	2,6
29,52	3,0235	197	6,5
30,107	2,96585	129	4,2
31,156	2,86832	69,9	2,3
31,457	2,84165	86,1	2,8
31,918	2,80163	76,2	2,5
32,643	2,741	70,3	2,3

ES 2 700 117 T3

33,268	2,6909	105	3,5
33,76	2,65284	22,6	0,7
34,203	2,61947	89,9	3
34,44	2,602	61,2	2
34,715	2,58204	79,1	2,6
35,597	2,52006	34,9	1,1
36,172	2,48131	187	6,1
37,015	2,42667	118	3,9
37,2	2,41504	101	3,3
37,701	2,38408	90,7	3
39,06	2,30422	106	3,5
39,788	2,26371	101	3,3
39,984	2,25309	86,1	2,8
42,16	2,14167	98,3	3,2
42,361	2,13198	131	4,3
42,794	2,11139	86,7	2,9
43,424	2,08221	95,2	3,1
44,32	2,04218	37,4	1,2
44,46	2,03608	45,9	1,5

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

CMX001, lote n.º 2			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Angstrom	Cuentas	%
2,813	31,37655	2940	100
3,392	26,02397	3,42	0,1
3,709	23,33029	3,32	0,1
4,174	21,15431	6,52	0,2
4,678	18,87577	7,88	0,3
5,556	15,69282	1312	44,6
7,817	11,30133	10,9	0,4
8,12	10,87978	733	0,2
8,18	10,80011	12,2	0,4
8,261	10,69376	5,64	0,2
8,34	10,59327	16,3	0,6

ES 2 700 117 T3

8,549	10,33533	16,4	0,6
8,872	9,95917	10,0	0,4
9,362	9,43948	28,3	1
10,184	8,67884	9,08	0,3
10,46	8,45063	8,64	0,3
10,56	8,37073	15,6	0,5
11,039	8,00878	375	12,7
11,56	7,64877	2,23	0,1
12,011	7,36279	131,2	3
12,44	7,10961	27,4	0,9
12,754	6,9353	31	1,1
13,515	6,54625	751	25,6
13,82	6,40262	234	8
14,314	6,18292	468	15,9
14,94	5,92506	4,73	0,2
15,631	5,66460	354	12,1
16,126	5,49202	15,9	0,5
16,6	5,33611	97,7	3,3
16,863	5,25339	210	7,1
17,864	4,96127	1128	38,4
18,34	4,83354	524	17,8
18,96	4,67689	736	25,1
19,278	4,60043	1401	47,7
20,2	4,39251	385	13,1
20,5	4,3289	828	28,2
20,803	4,2666	1297	44,1
21,289	4,17028	1412	48
22,14	4,0110	303	10,3
22,74	3,9073	398	13,5
23,292	3,816	1381	47
23,872	3,72457	647	22
24,27	3,66435	460	15,7
24,959	3,56471	649	22,1
25,68	3,45629	442	15
25,908	3,43625	585	19,9

ES 2 700 117 T3

26,68	3,33852	104	3,5
27,16	3,28064	160	5,4
27,747	3,21258	64,9	29
28,567	3,12212	93,6	3,2
29,467	3,02076	186	6,3
30,084	2,9681	162	5,6
30,32	2,89887	9,3	0,3
31,069	2,87711	52,4	1,0
31,272	2,85798	64,3	2,2
31,966	2,79752	104	16
32,628	2,74227	74,4	2,5
33,253	2,69213	165	3,6
34,284	2,61351	68,5	23
34,665	2,56565	77,1	2,6
35,479	2,52812	43,8	1,5
36,111	2,48537	1e3	5,6
37,103	2,42114	67,6	2,3
37,738	2,38181	30,4	1
37,997	2,36618	34	1,2
38,3	2,34817	403	1,4
38,36	2,34464	35,2	1,2
38,837	2,31694	42,2	1,4
39,122	23007	40,1	1,4
39,823	2,26183	55,7	1,9
40,12	2,24575	78,3	2,7
40,52	2,2246	9,1	03
40,858	2,213686	12,4	0,4
41,137	2,19256	59,7	2
41,58	2,1702	39,8	1,4
42,312	2,13434	93,7	32
42,844	2,10905	45,7	1,6
43,44	2,08149	31,5	1,1
43,58	2,07514	49,4	1,7
43,987	2,05668	13,9	0,5
44,26	2,04481	24,3	0,8

ES 2 700 117 T3

44,56	2,03172	18,3	0,6
44,66	2,02742	17,7	0,6

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

CMX001, lote n.º 3			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ångstrom	Cuentas	%
2,763	31,953	10790	100
3,32	26,59103	1,95	0
3,593	24,57207	9,35	0,1
3,040	22,94288	8,6	0,1
4,283	20,61405	6,92	0,1
5,518	16,00202	2857	26,5
6,56	13,46313	11,7	0,1
7,20	12,13314	4,63	0
7,553	11,6953	3,98	0
7,76	11,38360	6,26	0,1
9,393	9,40761	25,7	0,2
9,896	8,93096	5,94	0,1
10,071	8,7758	9,32	0,1
10,338	8,55003	134	0,1
11,006	8,03277	692	5,5
11,99	7,37541	64,5	0,6
12,402	7,13137	14,9	0,1
12,712	6,95809	36,7	0,3
13,444	6,58089	601	5,6
13,702	6,42027	303	2,8
14,233	6,21785	399	3,7
14,86	5,95678	0,04	0
15,02	5,89368	32,7	0,3
15,1	5,06264	0,75	0,1
15,589	5,67976	424	3,9
16,039	5,52162	17,6	0,2
16,56	5,34891	90,6	0,8
16,833	5,26275	279	2,6

ES 2 700 117 T3

17,827	4,97156	935	8,7
18,296	4,84516	471	4,4
18,96	4,67689	692	6,4
19,236	4,61035	1401	13
20,17	4,3989	346	3,2
20,502	4,3285	656	6,1
20,756	4,27611	1191	11
21,243	4,17912	1375	12,7
22,115	4,01625	365	3,4
22,624	3,92713	363	3,4
23,258	3,82146	1531	14,2
23,832	3,73061	567	5,3
24,227	3,67074	424	3,9
24,916	3,57081	642	6
25,64	3,47166	440	4,1
25,889	3,43874	658	6,1
26,579	3,351	02,4	0,8
27,136	3,28351	177	1,6
27,714	3,21632	97	0,9
28,551	3,12303	132	1,2
28,96	3,08668	46	0,4
29,463	3,02925	172	1,6
30,003	2,97597	111	1
31,145	2,86937	73,2	0,7
31,941	2,79966	66,8	0,6
32,586	2,74569	60,3	0,8
33,141	2,70096	119	1,1
33,66	2,66049	14,1	0,1
34,242	2,6166	90,3	0,8
34,590	2,59045	75,0	0,7
35,990	2,53371	18,8	0,2
36,041	2,48997	175	1,6
36,4	2,46626	98,3	0,9
37,068	2,42332	60,9	0,6
37,80	2,37324	26,7	0,2

ES 2 700 117 T3

38,418	2,34122	58,0	0,5
38,878	2,31456	52,1	0,5
39,078	2,30319	50,6	0,5
39,398	2,28521	27,4	0,3
39,766	2,26494	49,4	0,5
39,80	2,25871	41,2	0,4
40,03	2,25057	50,4	0,5
40,468	2,22723	14,5	0,1
41,176	2,19057	82	0,8
41,74	2,16225	29,9	0,3
42,029	2,14803	445	0,4
42,233	2,13813	89,4	0,8
42,711	2,11531	41,7	0,4
42,932	2,10494	41,1	0,4
43,517	2,07799	51,4	0,5
43,8	2,06522	23,5	0,2
44,136	2,05026	30,8	0,3
44,516	2,03362	38,3	0,4
44,78	2,02227	19	0,2

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

CMX001, lote n.º 4			
Ángulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ångstrom	Cuentas	%
2,157	32,01601	4072	100
3,292	26,81566	0,76	0,2
3,351	26,34243	0,9	0
5,496	16,06721	1576	38,7
6,078	14,52958	7,9	0,2
6,008	12,97230	11,4	0,3
7,08	12,47543	6,75	0,2
8,191	10,70574	0,71	0,2
8,883	9,94741	15,6	0,4
9,304	9,49806	25,0	0,6
9,38	9,42095	15,5	0,4

ES 2 700 117 T3

9,82	8,9990	3,23	0,1
10,052	8,79244	9,86	0,2
10,38	8,51640	5,01	0,1
11,001	8,03612	479	11,8
11,965	7,39067	101	2,6
12,4	7,13232	35,3	0,9
12,719	6,95408	63,6	1,6
13,45	6,57702	656	21
13,767	6,42726	240	5,9
14,27	620162	514	12,6
15,012	5,09664	26,2	0,6
15,576	5,60471	450	11
16,08	5,50748	10,2	0,3
16,555	5,35042	86,1	2,1
16,809	5,27025	252	6,2
17,826	4,97171	1254	30,8
18,297	4,84485	627	15,4
18,94	4,68179	794	19,5
19,232	4,6113	1575	38,7
20,16	4,40113	370	9,1
20,44	4,34147	758	18,6
20,757	4,27586	1506	37
21,261	4,17569	1695	41,6
22,095	4,01968	344	8,4
22,68	3,91755	419	10,3
23,263	3,82059	1661	40,8
23,825	3,7318	786	19,3
24,232	3,66997	623	15,3
24,915	3,57092	663	21,2
25,62	3,47422	453	11,1
25,894	3,43804	019	20,1
26,609	3,34724	133	3,3
27,107	3,26697	210	5,2
27,675	3,22071	89,9	2,2
28,564	3,12245	139	3,4

ES 2 700 117 T3

29,493	3,02622	224	5,5
30,056	2,9708	170	4,2
30,62	2,91735	32	0,0
31,132	2,67053	136,8	2,1
31,48	2,83958	35,1	0,9
31,977	2,79656	100	2,6
32,509	2,74546	110	2,9
33,224	2,69437	97,4	2,4
34,174	2,62163	81,4	2
34,55	2,59393	100	2,7
35,44	2,59084	30	0,9
36,096	2,40637	190	4,7
36,38	2,46757	100	2,7
36,982	2,42876	104	2,5
37,18	241629	62,8	1,5
37,712	2,3834	27A	0,7
38,094	2,36039	32,9	0,0
38,46	2,33877	53,1	1,3
38,953	2,31032	403	1,2
39,804	2,26203	63,7	1,6
39,958	2,25448	57,9	1,4
40,06	2,24897	63,5	1,6
40,56	2,22239	2,88	0,1
41	2,19955	52,1	1,3
41,262	2,1862	07,6	2,2
42,191	2,14019	123	3
43,543	2,07679	51,9	1,3
43,06	2,06253	30,2	0,7
44,16	2,134922	23,6	0,6
44,28	2,04394	39,2	1
44,48	2,03521	0,25	0
44,58	2,03087	15,9	0,4
44,791	2,02178	28	0,7

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

ES 2 700 117 T3

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

ES 2 700 117 T3

18,315	4,84002	653	17
18,94	4,68179	746	19,4
19,24	4,60945	1502	39,1
20,14	4,40546	389	10,1
20,48	4,33308	795	20,7
20,769	4,27346	1452	37,8
21,277	4,17251	1633	42,5
22,126	4,01425	361	9,4
22,662	3,92065	435	11,3
23,272	3,81921	1579	41,1
23,85	83,727	657	17,1
24,264	3,66529	537	14
24,947	3,56638	779	20,3
25,642	3,47125	411	10,7
25,909	53,4361	724	18,9
26,574	3,36158	112	2,9
27,155	3,26117	166	4,3
27,691	3,21894	82,4	2,1
28,061	3,17735	21,3	0,6
28,567	3,12215	124	3,2
29,501	3,02541	231	6
30,078	2,96869	163	4,2
30,584	2,92067	28,8	0,8
31,144	2,8694	92,4	2,4
31,38	2,84843	59,8	1,6
31,974	2,79683	91,1	2,4
32,626	2,74245	96,6	2,5
33,179	2,69799	104	2,7
33,76	2,65284	10,3	0,3
34,226	2,61779	99	2,6
34,6	2,59037	104	2,7
35,447	2,53038	48,6	1,3
36,033	2,49055	195	5,1
36,48	2,46104	99,8	2,6
37,096	2,42155	82,7	2,2

ES 2 700 117 T3

37,625	2,38871	16,2	0,4
37,907	2,3716	24,1	0,6
38,039	2,36366	24,4	0,6
38,353	2,34507	28,7	0,7
38,45	2,33938	66,7	1,7
38,54	2,3341	50,8	1,3
38,934	2,3114	69,5	1,8
39,5	2,27956	11,2	0,3
39,919	2,25658	68,1	1,8
40,5	2,22555	43,7	1,1
40,96	2,20161	48,4	1,3
41,212	2,18873	68,8	1,8
42,193	2,14006	112	2,9
42,763	2,11284	57	1,5
43,361	2,0851	90,8	2,4
43,96	2,05807	23,7	0,6
44,131	2,0505	13,1	0,3
44,38	2,03956	11,5	0,3
44,599	2,03006	18,6	0,5
44,809	2,02103	25,1	0,7

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

CMX001, lote n.º 6			
Angulo	valor de d	Intensidad	% de intensidad
2-Theta	Ångstrom	Cuentas	%
2,32	38,04996	126	3,4
2,882	30,62985	3726	100
3,642	24,24355	4,49	0,1
3,739	23,60985	14,4	0,4
4,398	20,07461	11,3	0,3
5,76	15,33156	481	12,9
7,74	11,41305	5,49	0,1
8,678	10,18152	15,9	0,4
9,42	9,38104	11,1	0,3
11,576	7,638	96,9	2,6

ES 2 700 117 T3

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

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

polvo diferentes y diferenciados. En la tabla 16 a continuación se muestra un resumen de los difractogramas contrastados.

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

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

5 Ejemplo 12

Formulaciones de comprimidos

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

Tabla 17. Composición de comprimidos de 20 mg de CMX001

Componente	Función	Cantidad por comprimido	
		% (p/p) mg/comprimido	
CMX001	Principio activo	12,50	25,00 ^y
Celulosa microcristalina silificada	Diluyente, aglutinante, adyuvante de flujo	26,88	41,50
Manitol	Diluyente	41,75 ^x	66,01 ^x
Celulosa microcristalina y manitol	Diluyente, aglutinante	13,38	19,41
Crospovidona	Disgregante	4,50	6,48
Estearato de magnesio	Lubricante	1,00	1,60
Total:		100,00	160,00

^yLa cantidad de CMX001 se ajustó basándose en el factor de pureza del principio activo.

^xEl peso objetivo de manitol se ajustó para mantenerlo constante en base a cada comprimido.

ES 2 700 117 T3

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

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

Ejemplo 13

Estudios de estabilidad

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

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

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

ES 2 700 117 T3

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

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

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

Ejemplo 14

5 Sal de monoamonio de CMX001

Se convirtió CMX001, como ácido libre, en la sal de monoamonio usando el siguiente método. Se equipó un matraz de fondo redondo de 5 litros con un agitador mecánico, una sonda de temperatura y un adaptador de entrada de gas. Se cargó el matraz con CMX001, como ácido libre (87,3 g, 0,155 mol), 2-propanol (180 ml) e hidróxido de amonio al 28-30% (13 ml). Se agitó la reacción y se llevó a reflujo (62-80°C) para lograr la disolución (10 min). Nota: no se dejó

agitar la disolución durante más de 15 min a reflujo. Se dejó enfriar la disolución hasta menos de 25°C durante 16 ± 8 h. Se enfrió la mezcla hasta 5 ± 5°C durante un mínimo de 1 h. Se filtró el producto y se lavó con 2-

propanol enfriado (5 ± 5°C, 430 ml). Se secó el producto, un sólido blanco, a 30-35°C durante 25 h y 10 min ± 2 h. Rendimiento: aproximadamente 86,8 g (0,15 moles) de CMX001, como sal de amonio; 96,7% de la teoría basándose en el CMX001, como ácido libre. Monitorización del procedimiento: pH de la disolución de CMX001 como sal de amonio.

Realizaciones

- 10 1. Una forma mórfica de ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi)propil éster (Forma A) caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que incluye picos a aproximadamente 5.5, 19.3, 20.8 y 21.3 grados 2 θ.
2. La forma mórfica de la realización 1 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X que incluye además picos a aproximadamente 17.8 y 23.3 grados 2 θ
3. La forma mórfica de la realización 1 caracterizada por un patrón de difracción de rayos X sustancialmente similar al expuesto en la FIG. 4.
- 15 4. La forma mórfica de la realización 1 producida por un proceso de purificación que comprende recristalizar una preparación cruda del ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster del metanol.
5. La forma mórfica de la realización 1, en la que la forma mórfica tiene una pureza superior al 99%.
- 20 6. Una composición farmacéutica que comprende una forma mórfica de la realización 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
7. Un método para sintetizar la forma mórfica de ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster (Forma A) de la realización 1, que comprende:
 - (a) poner en contacto la citosina con (S) tritil glicidil éter en presencia de un carbonato metálico y un primer disolvente orgánico adecuado para formar la (S)-N1-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi) propil] citosina;
 - 25 (b) poner en contacto (S)-N1-[(2-hidroxi-3-trifenilmetoxi) propil] citosina con la sal de sodio del éster mono[3- (hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico en presencia de di-terc-butóxido de magnesio y un segundo disolvente orgánico adecuado para formar ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil)-2- (trifenilmetoxi) etil] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster;
 - 30 (c) poner en contacto ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil)-2- (trifenilmetoxi) etil] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster con un agente de eliminación del grupo protector en presencia de metanol para formar ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster crudo; y
 - (d) recristalizar el ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi)propil éster crudo en un tercer disolvente orgánico adecuado.
- 35 8. El método de la realización 7, en el que el carbonato metálico es carbonato de potasio.
9. El método de la realización 7, en el que el primer disolvente orgánico adecuado es N, N-dimetilformamida.
10. El método de la realización 7, en el que el segundo disolvente orgánico adecuado es N, N-dimetilformamida.
11. El método de la realización 7, en el que el agente de eliminación del grupo protector es cloruro de hidrógeno.
12. El método de la realización 7, en el que el tercer disolvente orgánico adecuado es metanol.
- 40 13. El método de la realización 7, en el que el di-terc-butóxido de magnesio tiene una pureza superior al 98%.
14. El método de la realización 7, en el que el ácido fosfónico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi)propil] éster producido tiene una pureza de > 99%.
15. El método de la realización 7, en el que el producto obtenido comprende menos de 1,5% de material alquilado con N⁴.
- 45 16. El método de la realización 7, en el que el producto obtenido comprende menos del 0,5% de material alquilado con N⁴.
17. Un método para sintetizar la sal de sodio del éster mono[3- (hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-

metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico que comprende:

(a) poner en contacto (diclorofosforil) metil4-metilbencenosulfonato con 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol en presencia de una base en un primer disolvente adecuado para formar una mezcla resultante;

(b) extinguir la mezcla resultante con un agente de extinción adecuado y agua;

5 (c) ajustar el pH de la mezcla resultante extinguida a 2.0 para formar un producto crudo; y

(d) disolver el producto crudo en un segundo disolvente adecuado.

18. El método de la realización 17, en donde la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico es sintetizado con un rendimiento mayor o igual a aproximadamente el 73% con respecto al 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol.

10 19. El método de la realización 17, en el que el primer disolvente adecuado es diclorometano.

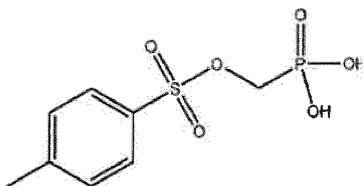
20. El método de la realización 17, en el que el agente de extinción adecuado es bicarbonato de sodio.

21. El método de la realización 17, en el que el segundo disolvente adecuado es 2-propanol.

22. El método de la realización 17, en el que el segundo disolvente adecuado en la etapa (d) se trata con hidróxido de sodio.

15 23. El método de la realización 17, en el que la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico se sintetiza con una pureza de más del 98%.

24. El método de la realización 17, en el que la sal de sodio del éster mono[3-(hexadeciloxi)propílico] del ácido P-[[[(4-metilfenil)sulfonil]oxi]metil]-fosfónico no contiene la impureza:



20 25. El método de la realización 17, que comprende además sintetizar el 4-metilbencenosulfonato de (diclorofosforil) metilo mediante:

(a) poner en contacto dietil (tosiloxi) metiloxifosfonato y acetonitrilo con bromotrimetilsilano y calentar para formar una mezcla resultante; y

25 (b) agregar diclorometano y cloruro de oxalilo a la mezcla resultante para formar el (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato.

26. El método de la realización 25, en el que se añade un catalizador a la mezcla resultante de la etapa (b) para formar el (diclorofosforil) metil 4-metilbencenosulfonato.

27. El método de la realización 17, que comprende además sintetizar el 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol mediante:

30 (a) poner en contacto 1,3-propanodiol en N-metil pirrolidinona con hidruro de sodio para formar una mezcla resultante; y

(b) agregar una solución de hexadecil metanosulfonato disuelto en N-metilpirrolidinona a la mezcla resultante para formar el 3- (hexadeciloxi) propan-1-ol.

28. El método de la realización 27, que comprende además sintetizar el metanosulfonato de hexadecilo mediante:

(a) poner en contacto 1-hexadecanol, diclorometano y diisopropilamina para formar una mezcla resultante; y

35 (b) añadir cloruro de metanosulfonilo a la mezcla resultante para formar el metanosulfonato de hexadecilo.

29. El método de la realización 17, en el que la base es piridina, trietilamina, o una mezcla de las mismas.

30. Un método para sintetizar ácido fosfónico, [[(S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono[3- (hexadeciloxi)propil] éster, que comprende:

40 poniendo en contacto con (S)-N1 -[(2-hidroxi-3- (PG-O)-propil] citosina con ácido fosfónico, P-[[[(4- metilfenil) sulfonil] oxil] metil]-, mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster, sal sódica en presencia de di-terc-butóxido de magnesio y un

disolvente orgánico adecuado A para formar [3- (hexadeciloxi) propil] hidrógeno [(((S)-1- (4-amino- 2-oxopirimidin-1 (2H)-il)-3- (PG-O)-propan-2-il] oxi] metil] fosfonato;

5 poner en contacto [3- (hexadeciloxi) propil] hidrógeno [(((S)-1- (4-amino-2-oxopirimidin-1 (2H)-il)-3- (PG-O)-propan-2-il] oxi] metil] fosfonato con un agente de eliminación del grupo protector en presencia de un solvente orgánico B adecuado para formar ácido fosfónico, [((S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinilo)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster; en donde PG es un grupo protector de hidroxilo.

31. El método de la realización 30, en el que PG es trifenilmetilo.

32. El método de la realización 30, en el que el agente de eliminación del grupo protector es cloruro de hidrógeno.

33. El método de la realización 30, en el que el disolvente orgánico adecuado A es N, N-dimetilformamida.

10 34. El método de la realización 30, en el que el di-terc-butóxido de magnesio tiene una pureza superior al 98%.

35. El método de la realización 30, en el que el disolvente adecuado B es un alcohol.

36. El método de la realización 35, en el que el alcohol es metanol.

15 37. El método de la realización 36, que comprende además recristalizar el ácido fosfónico, [((S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi) propil] éster en un disolvente orgánico de recristalización adecuado.

38. El método de la realización 37, en el que el disolvente orgánico recristalizador adecuado es metanol.

39. El método de la realización 30, que comprende además sintetizar la (S)-N1-[(2-hidroxi-3- (PG-O)-propil] citosina mediante:

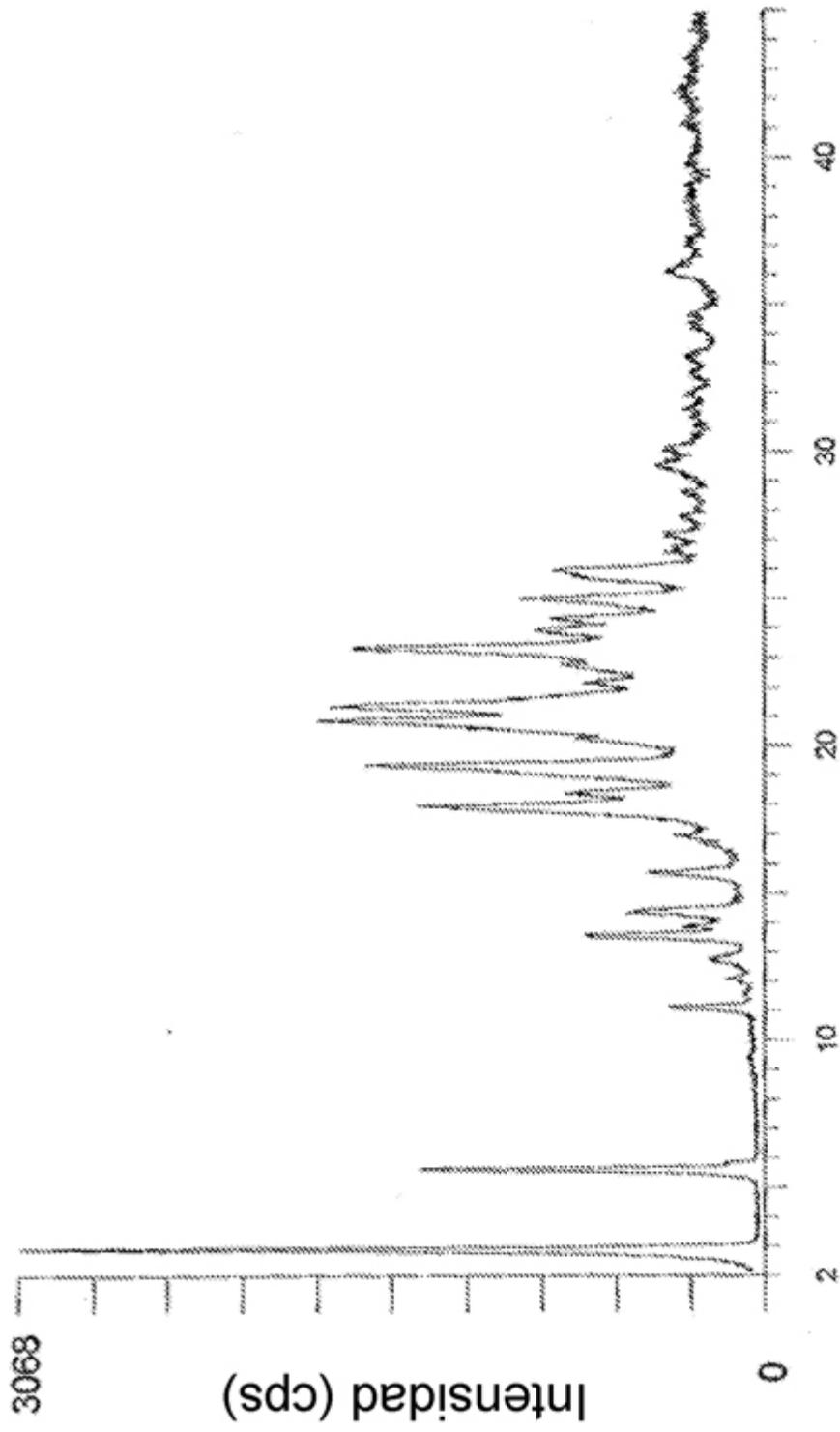
20 poner en contacto la citosina con (S)-2- (PG-O-metil) oxirano en presencia de un carbonato metálico y un disolvente orgánico adecuado C para formar (S)-N1-[(2-hidroxi-3- (PG-O))-propil] citosina.

40. El método de la realización 39, en el que el carbonato metálico es carbonato de potasio.

41. El método de la realización 39, en el que el disolvente orgánico adecuado C es N, N-dimetilformamida.

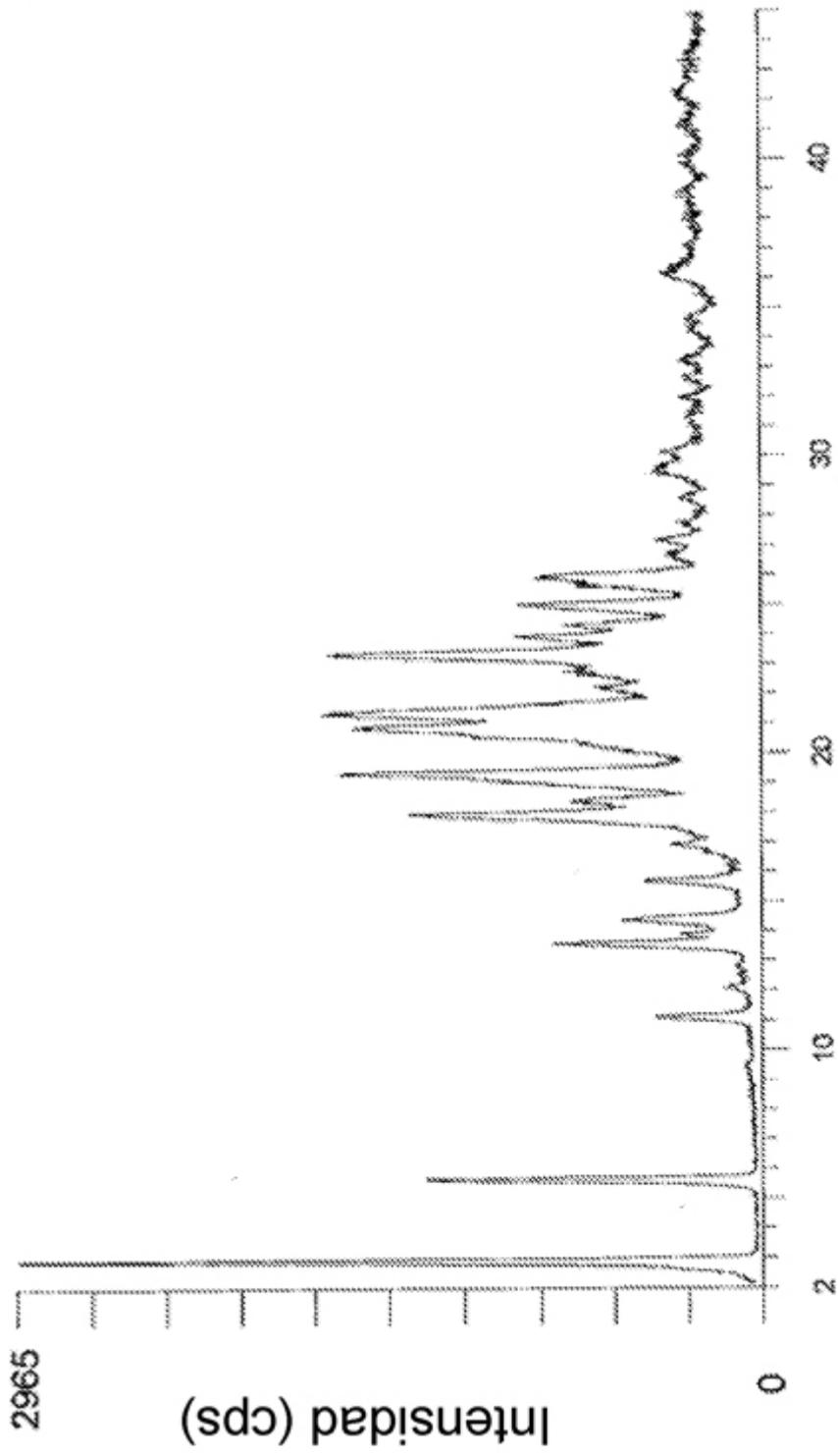
REIVINDICACIONES

1. Forma m3rfica B del 3cido fosf3nico, [[[S)-2- (4-amino-2-oxo-1 (2H)-pirimidinil)-1- (hidroximetil) etoxi] metil] mono [3- (hexadeciloxi)propil] 3ster caracterizado por un patr3n de difracci3n de rayos X que incluye picos a 5.76, 11.58, 12.54, 17.43 y 23.97 grados 2 θ .
- 5 2. La forma m3rfica de la reivindicaci3n 1, caracterizada por un patr3n de difracci3n de rayos X que incluye adem3s picos en 2.32, 2.88, 20.80 y 21.64 grados 2 θ .
3. Una composici3n farmac3utica que comprende una Forma m3rfica B de la reivindicaci3n 1 y un veh3culo farmac3uticamente aceptable.
4. Un compuesto para uso en el tratamiento o la prevenci3n de una infecci3n viral en un sujeto, en el que el compuesto es la Forma m3rfica B de la reivindicaci3n 1.
- 10 5. El compuesto para el uso de la reivindicaci3n 4, en el que la infecci3n viral se selecciona del grupo que consiste en: virus de inmunodeficiencia humana, gripe, virus del herpes simple, virus del herpes humano 6, citomegalovirus, virus de la hepatitis B y C, virus de Epstein-Barr, virus varicela z3ster, viruela mayor y menor, vaccinia, viruela, viruela de la vaca, viruela del camello, viruela del mono, virus del 3bola, virus del papiloma, adenovirus, virus del polioma, virus John Cunningham, virus BK, virus vacuolante simio 40 y virus simio 40.
- 15 6. El compuesto para uso de la reivindicaci3n 5, en el que la infecci3n viral es citomegalovirus.
7. El compuesto para el uso de la reivindicaci3n 5, en el que la infecci3n viral es el virus BK.
8. El compuesto para el uso de la reivindicaci3n 5, en el que la infecci3n viral es adenovirus.
- 20 9. El compuesto para el uso de la reivindicaci3n 5, en el que el sujeto es un paciente de trasplante de c3lulas madre de m3dula 3sea.



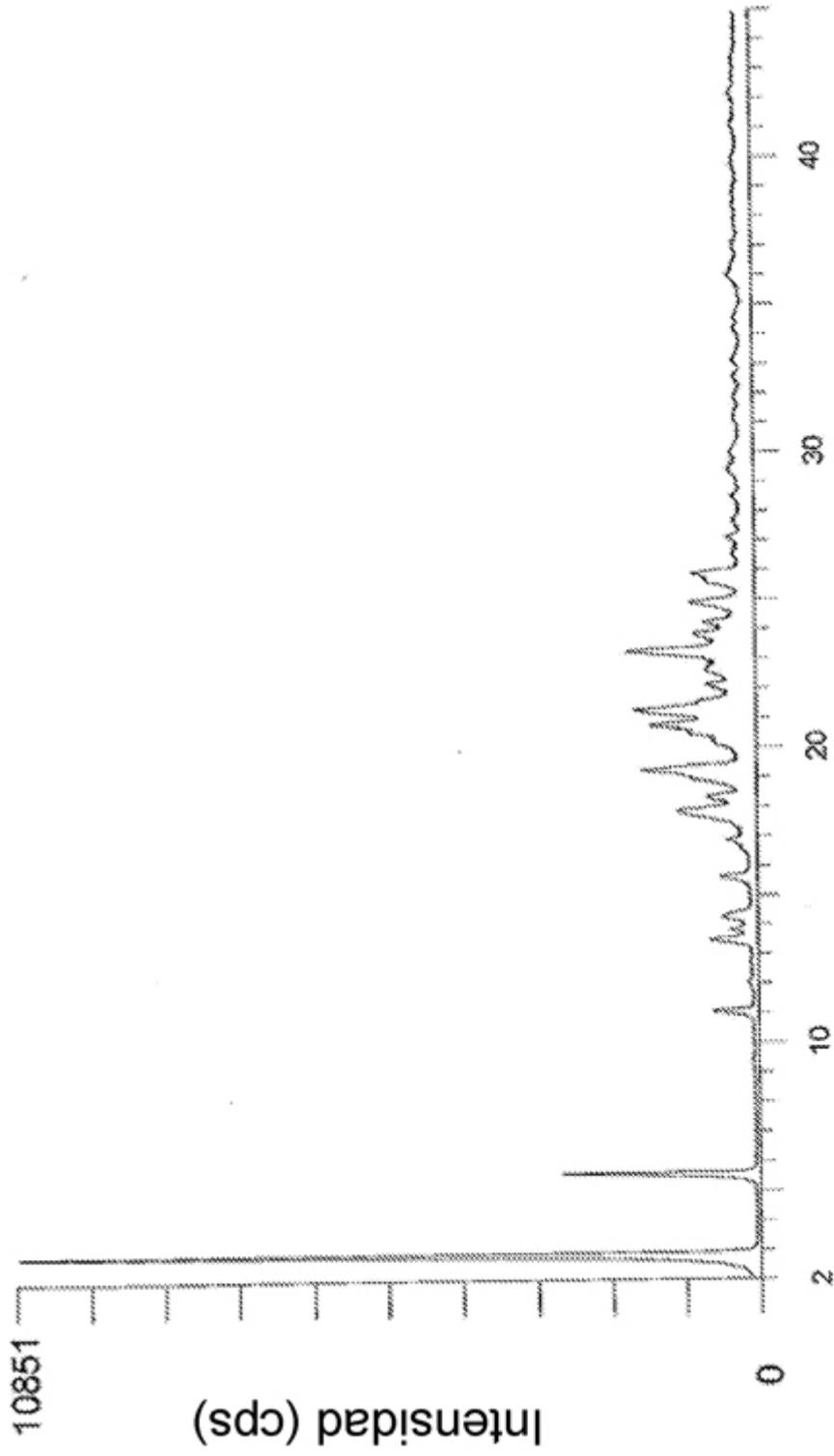
Escala 2-theta

FIG. 1



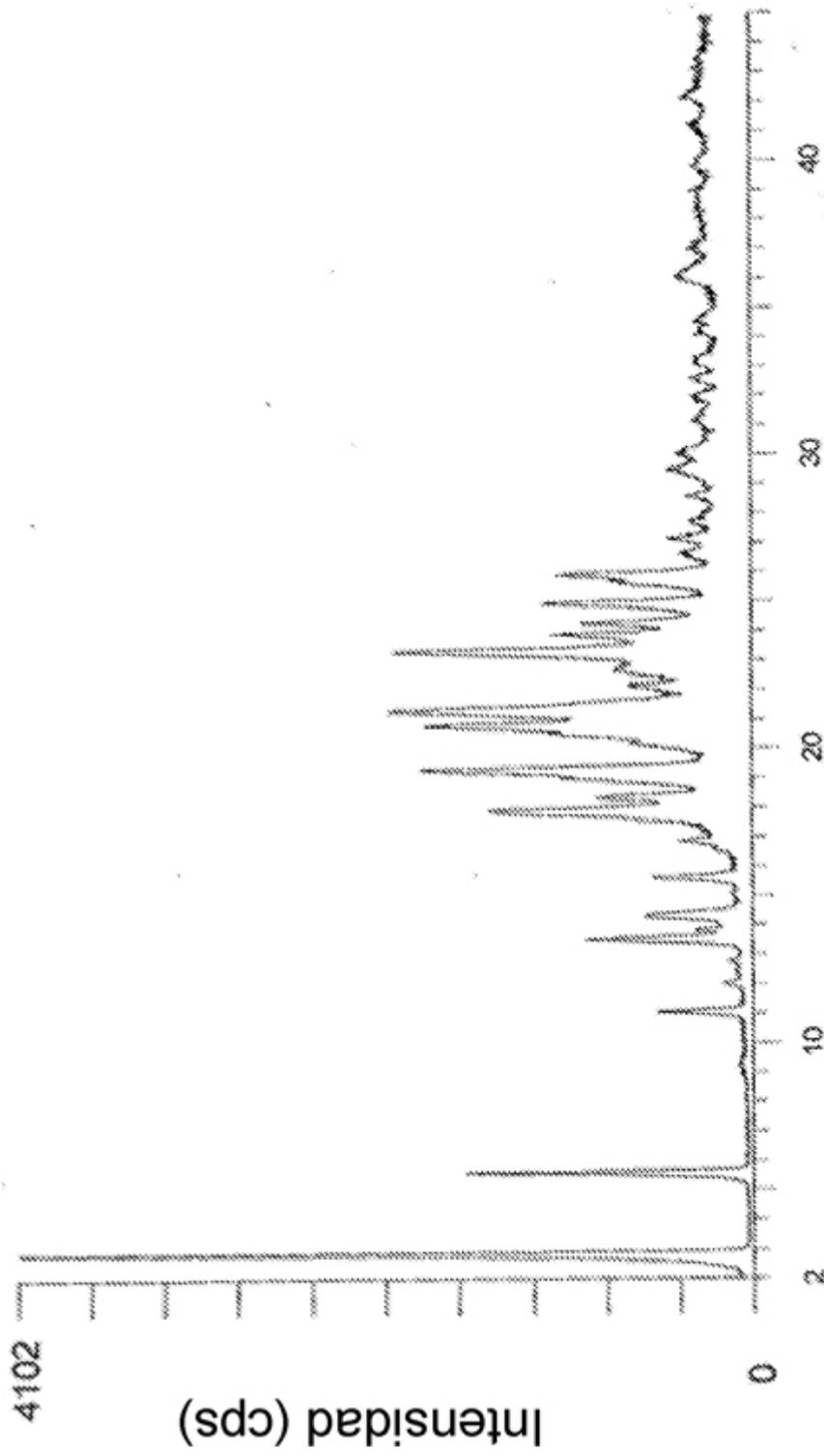
Escala 2-theta

FIG. 2



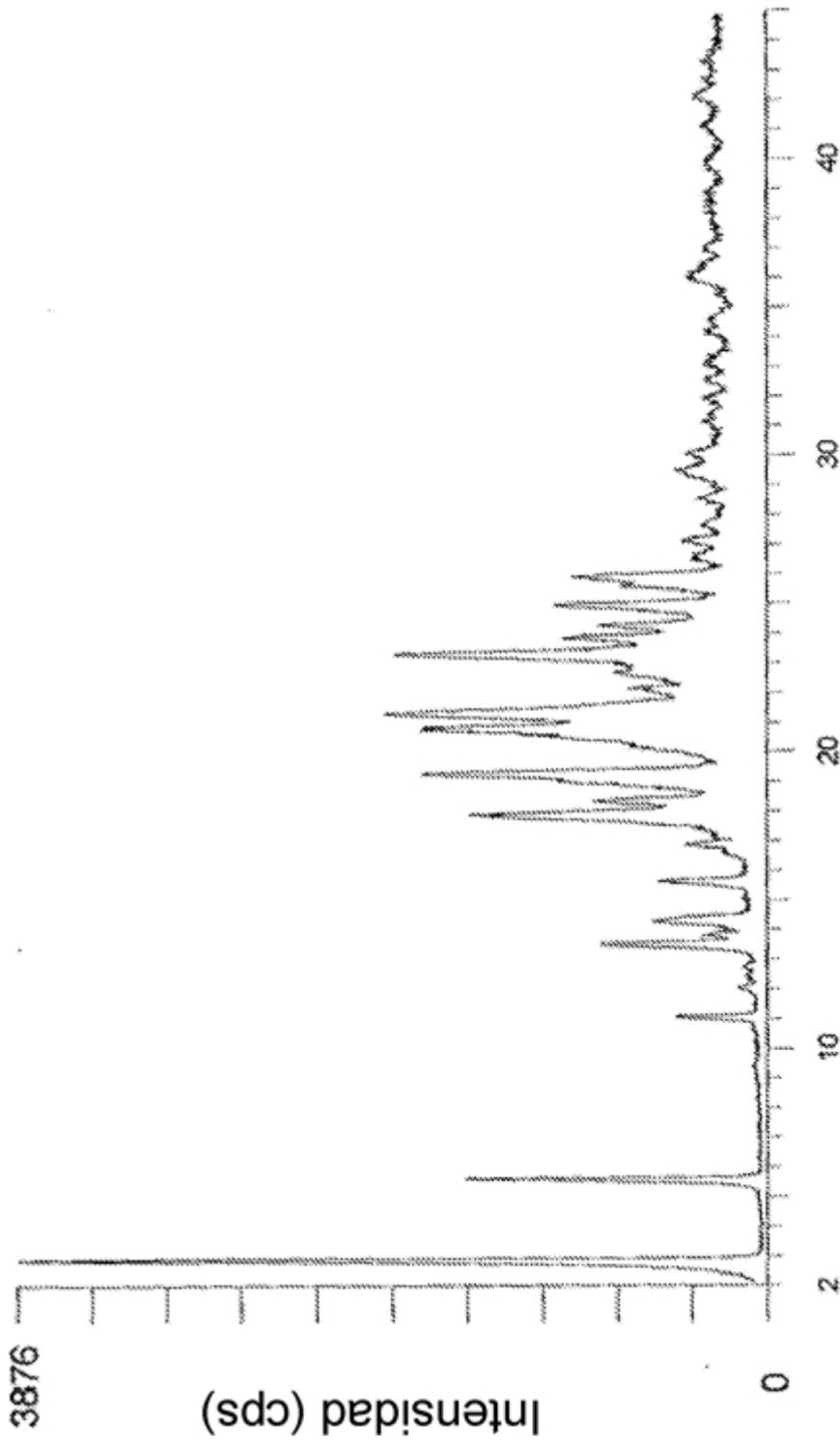
Escala 2-theta

FIG. 3



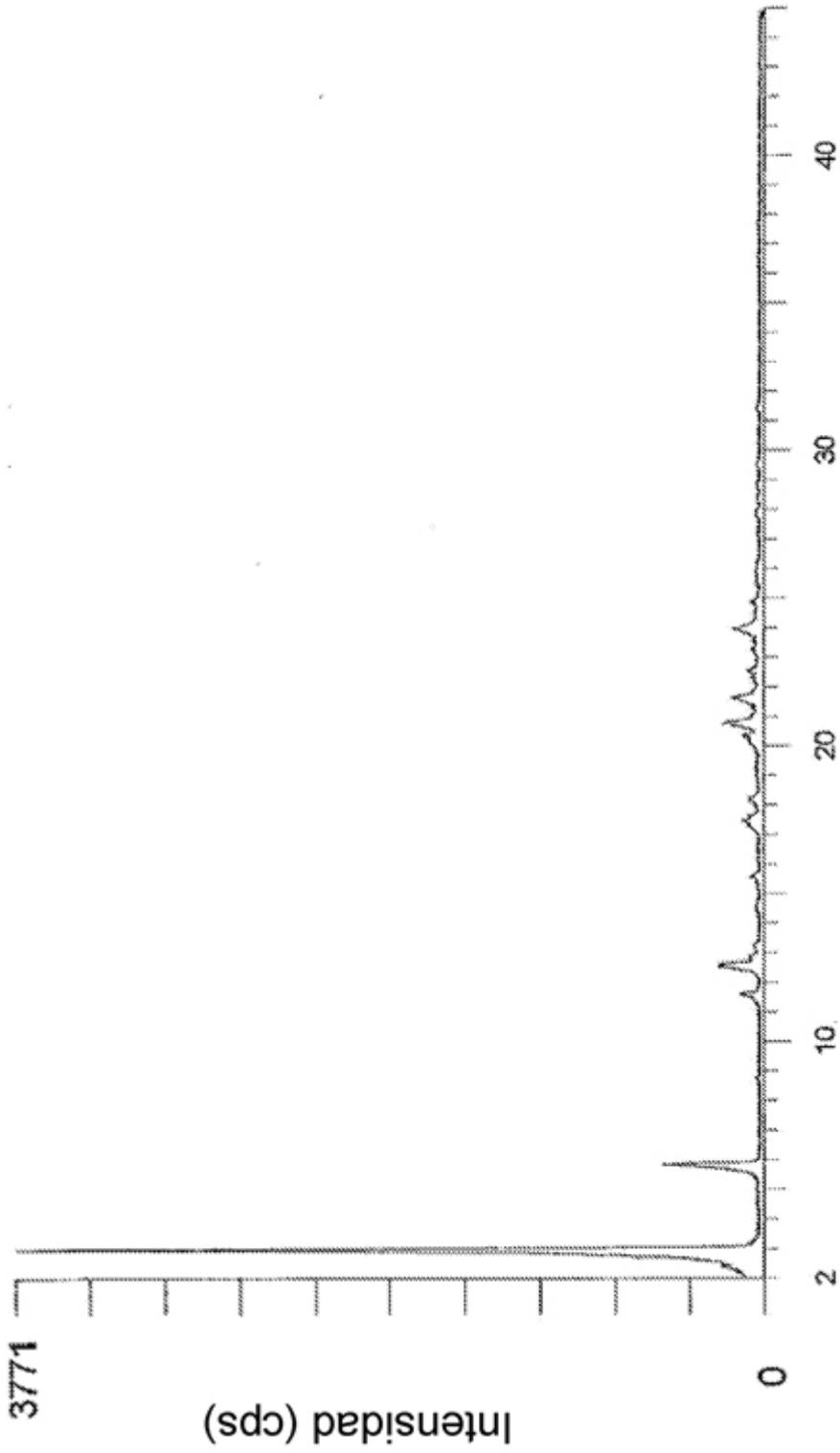
Escala 2-theta

FIG. 4



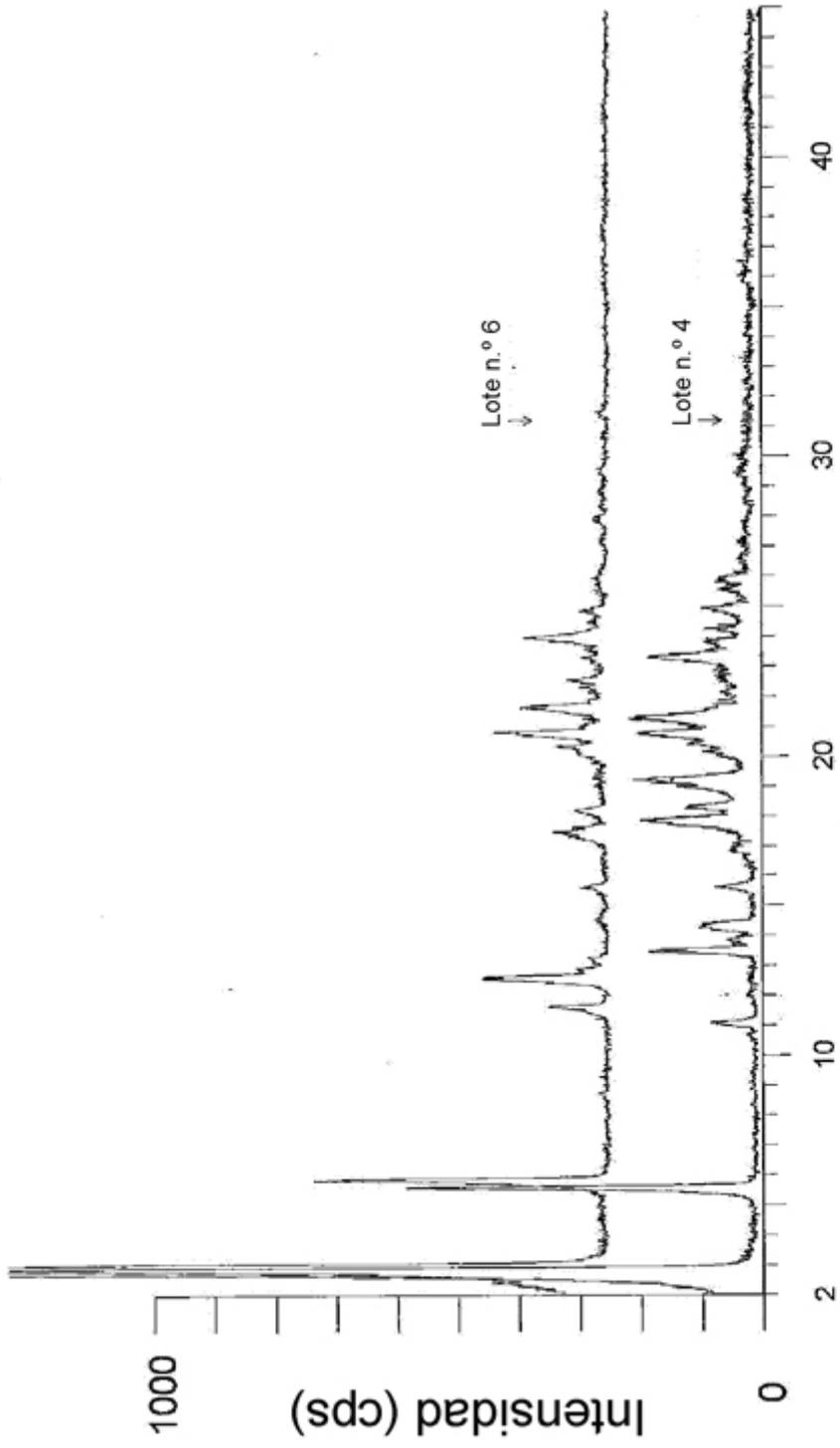
Escala 2-theta

FIG. 5



Escala 2-theta

FIG. 6



Escala 2-theta

FIG. 7

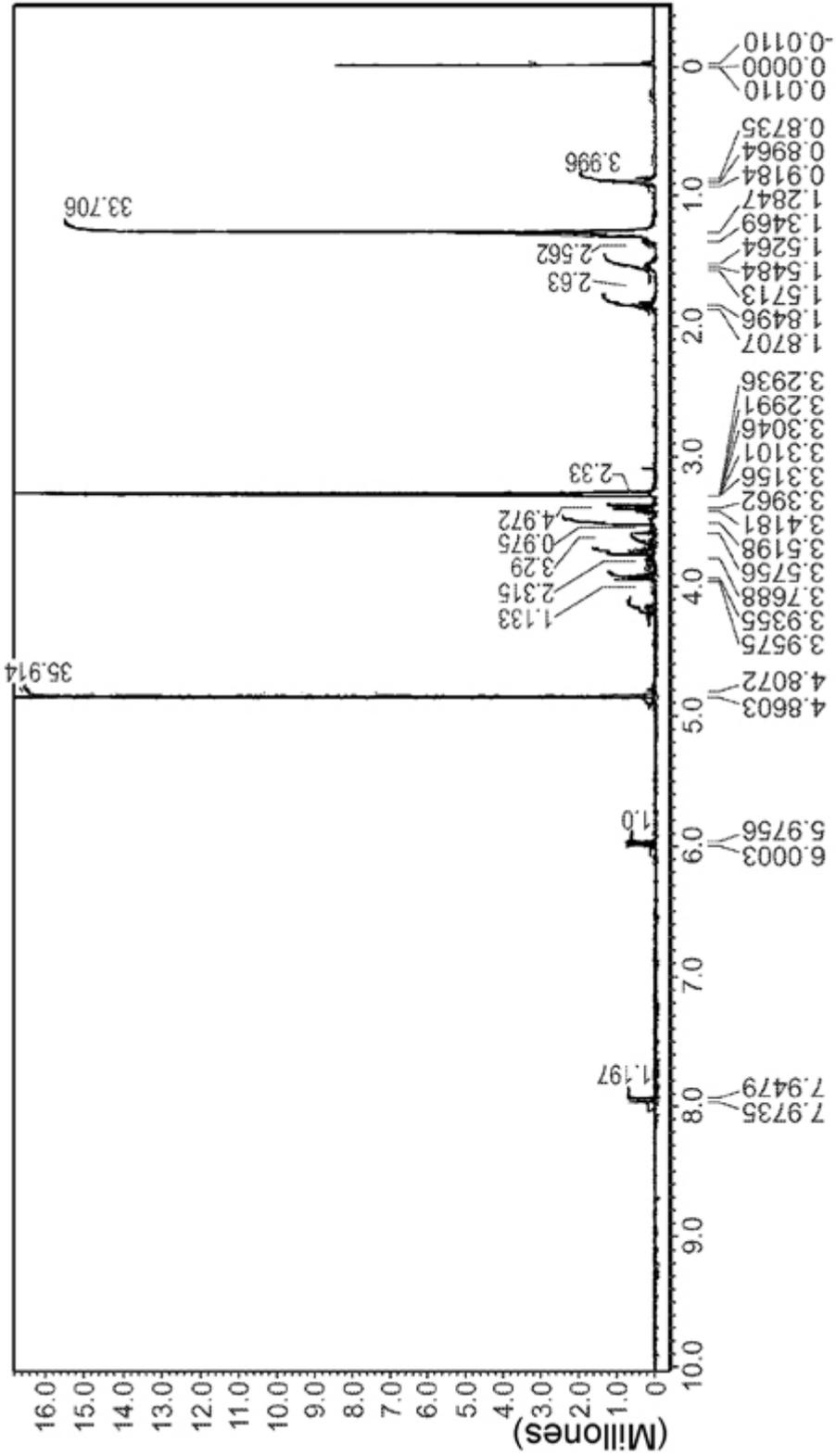
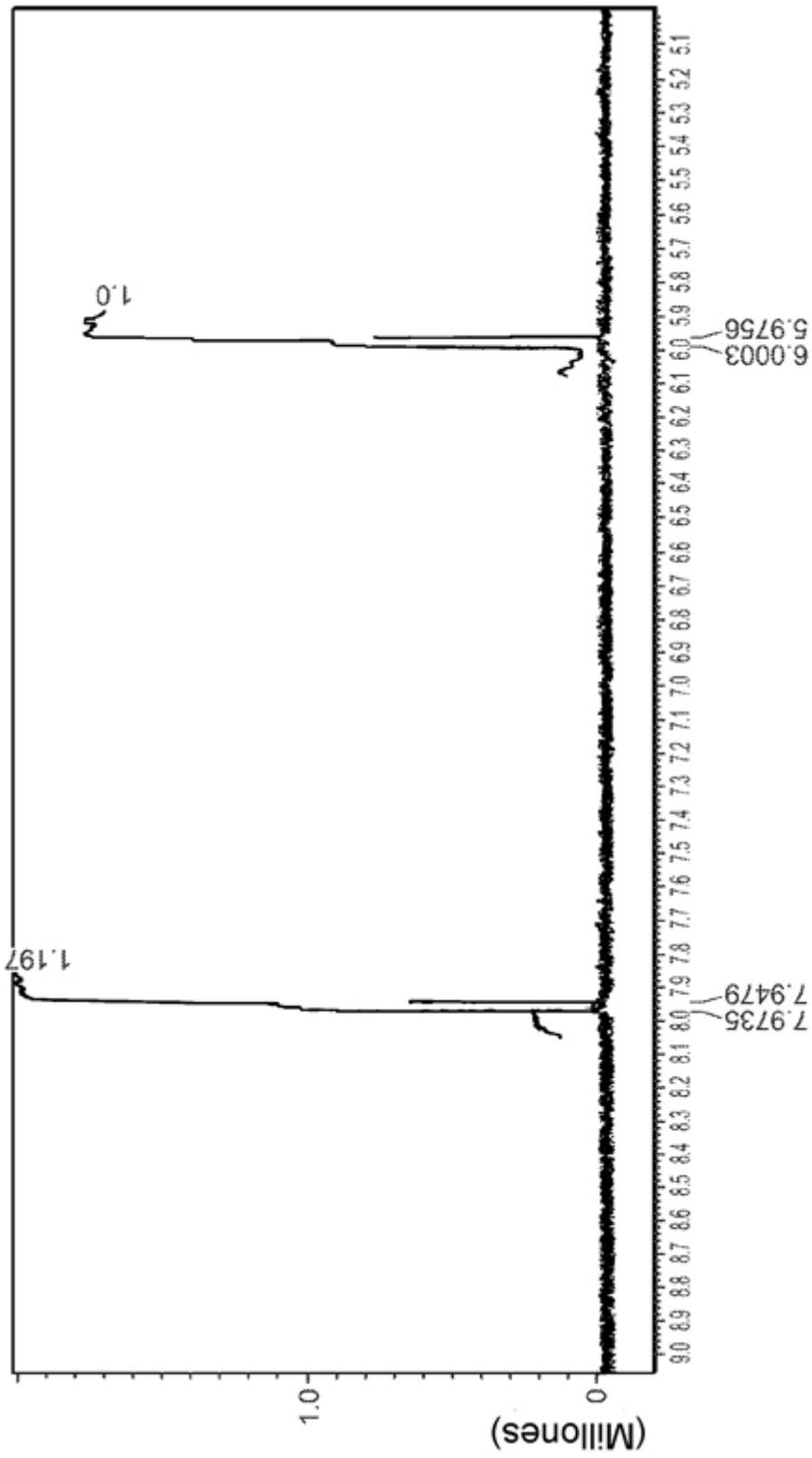


FIG. 8(a)

X: partes por millón: 1H



X: partes por millón: 1H
FIG. 8(b)

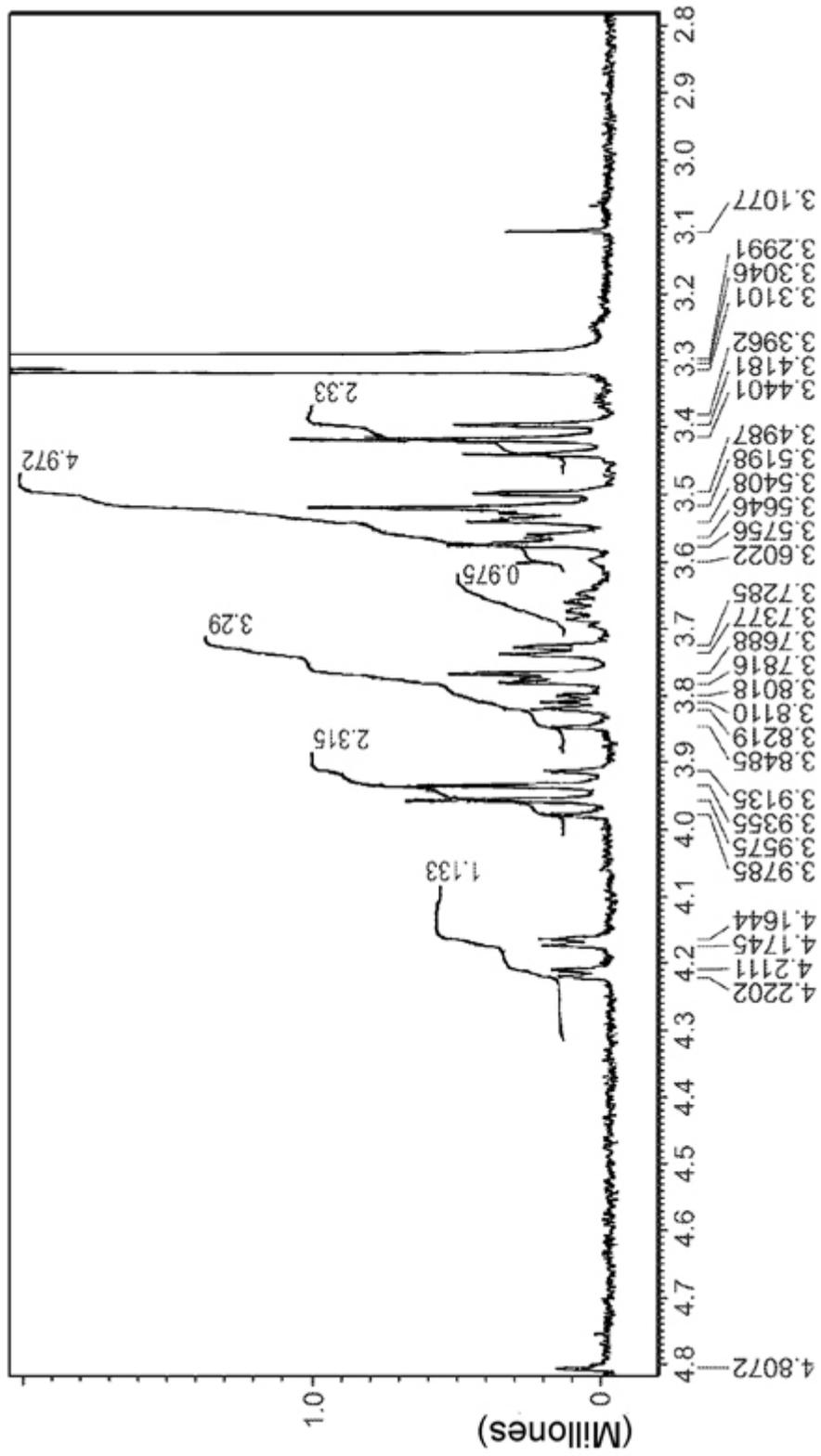


FIG. 8(c)

X: partes por millón: 1H

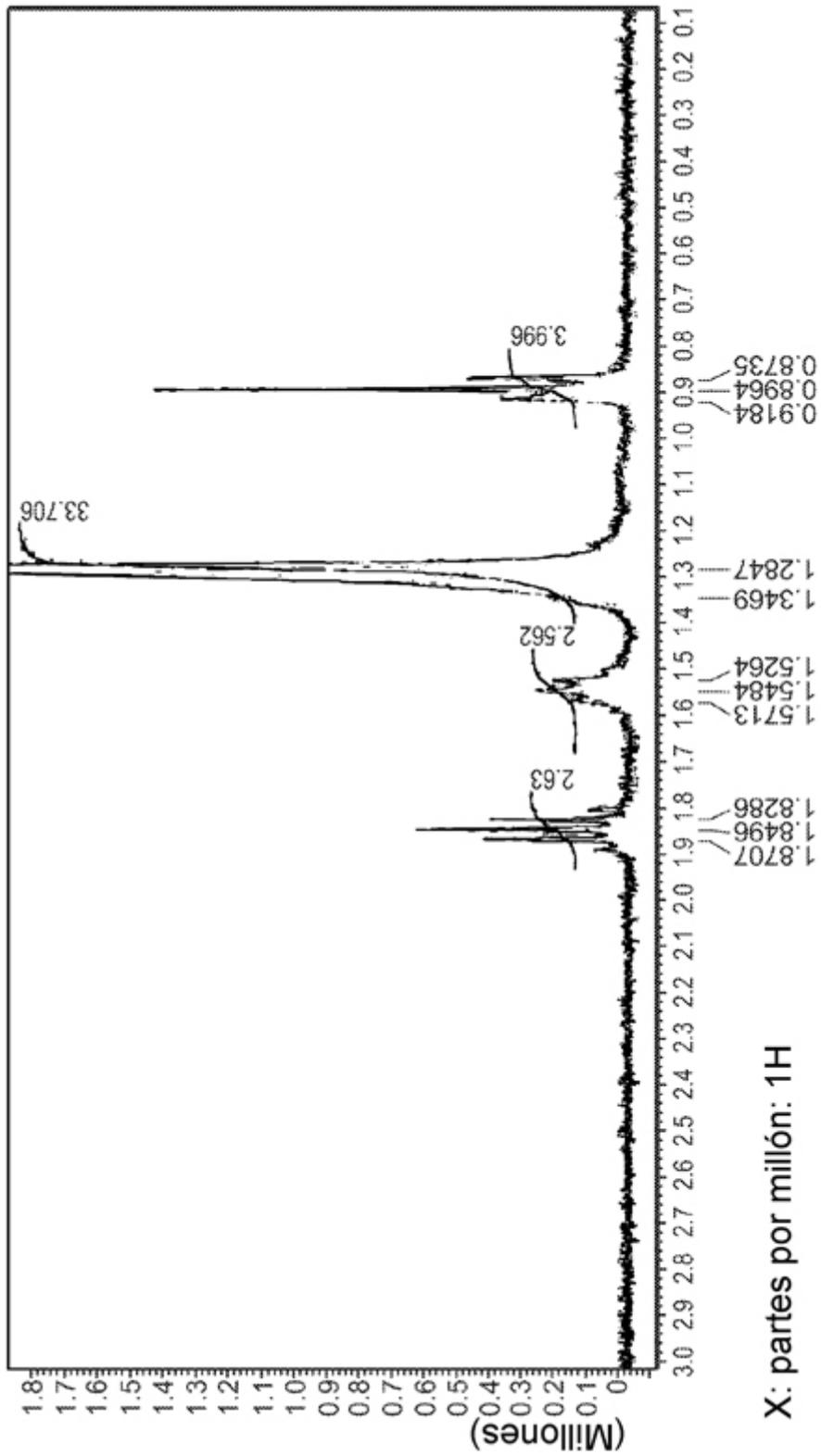
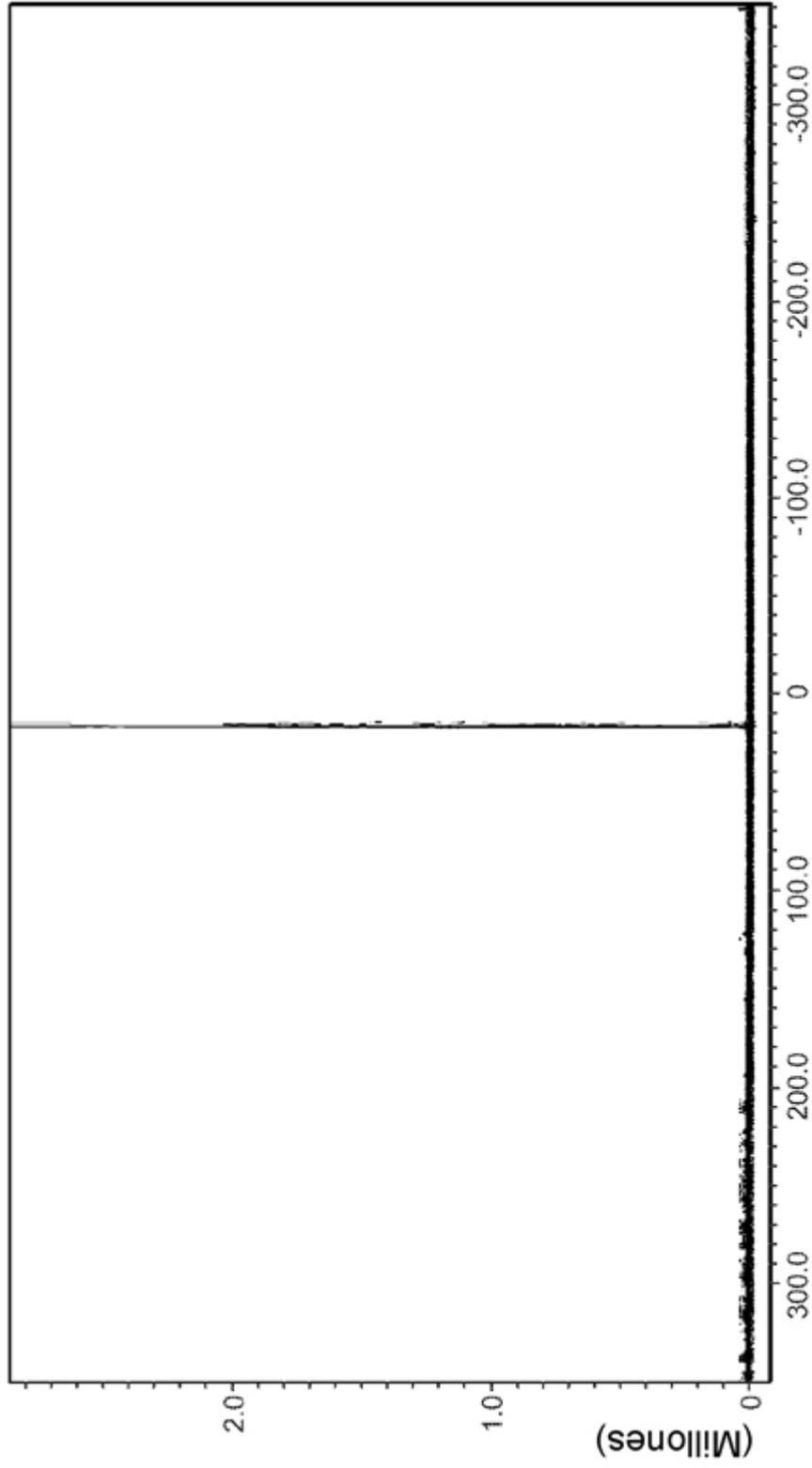
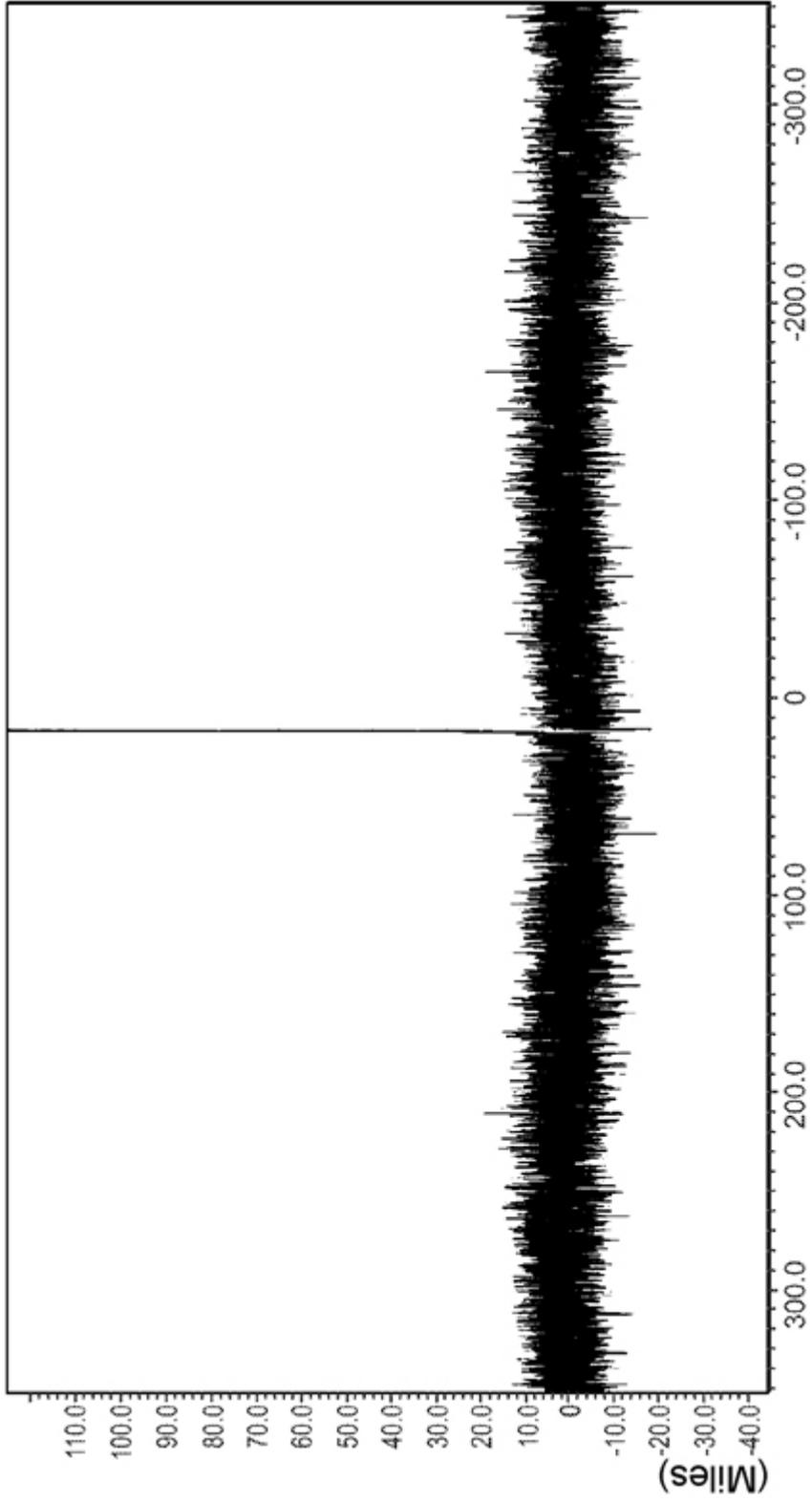


FIG. 8(d)



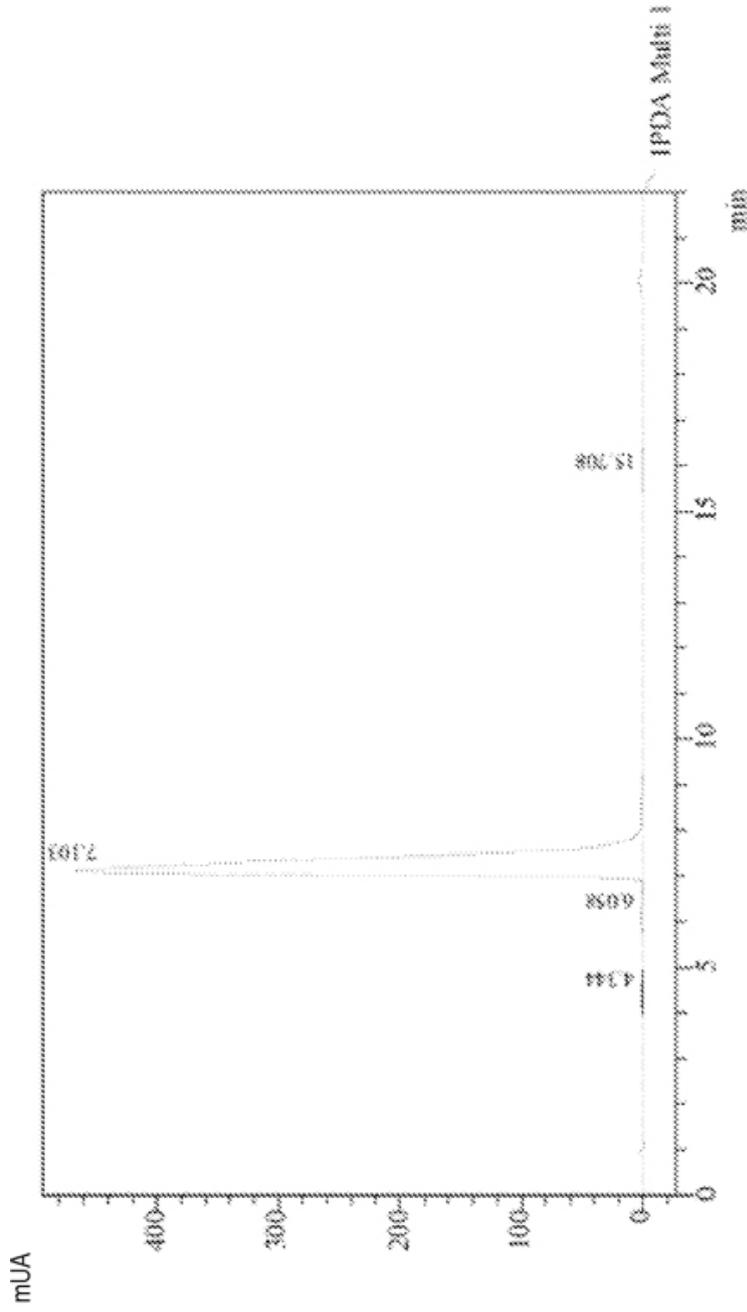
X: partes por millón: 31P

FIG. 8(e)



X: partes por millón: 31P

FIG. 8(f)



1 PDA Multi 1 / 274nm 4nm

Tabla de picos

PDA Ch1 274nm 4nm						
N.º de pico	Nombre	Tiempo de ret.	Area	Altura	% de area	
1		4.344	41694	1553	0.366	
2		6.028	32869	1656	0.289	
3	CNN001	7.103	11292259	467115	99.236	
4		15.708	12389	583	0.109	
Total			11379181	470907	100.000	

FIG. 9