



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 272 054**

51 Int. Cl.:
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **99908079 .9**
86 Fecha de presentación : **12.02.1999**
87 Número de publicación de la solicitud: **1061922**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **27.12.2000**

54 Título: **Uso de compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol para tratar infecciones por el virus de la hepatitis.**

30 Prioridad: **12.02.1998 US 74508 P**
12.02.1998 US 23401

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.04.2007

73 Titular/es: **United Therapeutics Corporation**
1735 Connecticut Avenue, N.W. Third Floor
Washington, District of Columbia 20009, US

72 Inventor/es: **Mueller, Richard, A.;**
Bryant, Martin, L. y
Partis, Richard, A.

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 272 054 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

Uso de compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol para tratar infecciones por el virus de la hepatitis.

Datos relacionados con la solicitud

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los EE.UU. de número de serie 60/074.508, presentada el 12 de febrero de 1998. Esta solicitud es también una solicitud de continuación en parte de la solicitud de los EE.UU. de número de serie 09/023.401, presentada el 12 de febrero de 1998. El contenido de cada una de estas solicitudes se incorpora como referencia al presente documento en su totalidad.

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a métodos y composiciones para tratar infecciones por el virus de la hepatitis, especialmente infecciones por el virus de la hepatitis B, en mamíferos, especialmente en seres humanos. Los métodos comprenden (1) administrar compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solos o en combinación con agentes antivirales de nucleósido, agentes antivirales de nucleótido, mezclas de los mismos, o agentes inmunomoduladores/inmunostimulantes, o (2) administrar compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solos o en combinación con agentes antivirales de nucleósido, agentes antivirales de nucleótido, o mezclas de los mismos, y agentes inmunomoduladores/inmunostimulantes. Tales combinaciones de agentes contra el virus de la hepatitis muestran una eficacia inesperada en la inhibición de la replicación y secreción de los virus de la hepatitis en células de mamíferos infectados con estos virus.

Descripción de la técnica relacionada

Virus de la hepatitis

El virus de la hepatitis B (VHB, HepB) es un agente causante de enfermedad hepática aguda y crónica incluyendo fibrosis hepática, cirrosis, enfermedad hepática inflamatoria y cáncer hepático que pueden conducir a muerte en algunos pacientes (Joklik, Wolfgang K., Virology, tercera edición, Appleton & Langem Norwalk, Connecticut, 1988 (ISBN 0-8385-9462-X)). Aunque se dispone de vacunas eficaces, existen todavía más de 300 millones de personas en todo el mundo, es decir, el 5% de la población mundial, infectados de manera crónica con el virus (Locarnini, S. A., *et al.*, Antiviral Chemistry & Chemotherapy (1996) 7(2):53-64). Tales vacunas no tienen valor terapéutico para los ya infectados por el virus. En Europa y Norteamérica, está infectada entre el 0,1% y el 1% de la población. Las estimaciones son que del 15% al 20% de los individuos que adquieren la infección desarrollan cirrosis u otra incapacidad crónica procedente de la infección por VHB. Una vez que se ha establecido la cirrosis hepática, la morbilidad es sustancial, con un período de supervivencia del paciente de aproximadamente 5 años (Blume, H., E., *et al.*, Advanced Drug Delivery Reviews (1995) 17:321-331). Por tanto, es necesario y de alta prioridad encontrar terapias contra la hepatitis, contra VHB mejoradas y eficaces (Locarnini, S. A., *et al.*, Antiviral Chemistry & Chemotherapy (1996) 7(2):53-64).

Otros virus de la hepatitis significativos como agentes de enfermedad humana incluyen los de la hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis delta, hepatitis E, hepatitis F y hepatitis G (Coates, J. A. V., *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(8):747-756). Además, existen virus de la hepatitis en animales que son específicos de la especie. Éstos incluyen, por ejemplo, los que infectan patos, marmotas y ratones.

Compuestos de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

El 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (también conocido como 1-desoxinojirimicina, DNJ) y sus derivados de N-alquilo (juntos, "iminoazúcares") son inhibidores conocidos de las enzimas de procesamiento de oligosacáridos con unión N, alfa-glucosidasa I y II (Saunier *et al.*, J. Biol. Chem. (1982) 257:14155-14161 (1982); Elbcin, Ann. Rev. Biochem. (1987) 56:497-534). Como análogos de la glucosa, también tienen el potencial para inhibir el transporte de glucosa, glucosil-transferasas y/o la síntesis de glucolípidos (Newbrun *et al.*, Arch. Oral Biol. (1983) 28: 516-536; Wang *et al.*, Tetrahedron Lett. (1993) 34:403-406). Sus actividades inhibitoras frente a glucosidasas ha conducido al desarrollo de estos compuestos como agentes antihiper glucémicos y agentes antivirales. Véase, por ejemplo, la publicación internacional PCT WO 87/03903 y las patentes de los EE.UU. 4.065.562; 4.182.767; 4.533.668; 4.639.436; 4.849.430; 4.957.926; 5.011.829; y 5.030.638.

Los inhibidores de glucosidasas tales como compuestos de N-alquil-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol en los que el grupo alquilo contiene entre tres y seis átomos de carbono han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la infección de hepatitis B (publicación internacional PCT WO 95/19172). Por ejemplo, N-(n-butil)-desoxinojirimicina (N-butil-DNJ; N-(n-butil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol) es eficaz para este fin (Block, T. M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1994) 91:2235-2239; Ganem, B. Chemtracts: Organic Chemistry (1994) 7(2), 106-107). N-butil-DNJ también se ha probado como agente contra VIH-1 en pacientes infectados por VIH y se sabe que se tolera bien. Otro inhibidor de alfa-glucosidasa, desoxinojirimicina (DNJ), se ha sugerido como un agente antiviral para su uso en combinación

con ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico (PALA) (documento WO 93/18763). Sin embargo, no se han descrito ni sugerido previamente combinaciones de derivados de N-sustituido-imino-D-glucitol y otros agentes antivirales para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis. A partir de los resultados obtenidos en un modelo animal de marmota de infección por el virus de la hepatitis, Block *et al.* (1998)) Nature Medicine 4(5):610-614) sugirieron que los inhibidores de glucosidasas tales como N-nonil-DNJ, que interfieren en etapas específicas en la ruta de glucosilación con unión a N de las glucoproteínas del virus de la hepatitis, pueden ser útiles en seleccionar el procesamiento de glucosilación como intervención terapéutica para el virus de la hepatitis B.

Agentes antivirales de nucleósido y nucleótido

Los inhibidores de la transcriptasa inversa, incluyendo la clase de los análogos de nucleósidos y nucleótidos, se desarrollaron por primera vez como fármacos para el tratamiento de retrovirus tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el agente causante del SIDA. De manera creciente, estos compuestos han encontrado uso contra otros virus, incluyendo tanto virus de ADN como de ARN, a través de estrategias de selección viral y modificación química. Los análogos de nucleósidos y nucleótidos ejercen sus actividades antivirales inhibiendo las correspondientes ADN y ARN polimerasas responsables de la síntesis de ADN y ARN viral, respectivamente. Dado que los virus contienen diferentes formas de polimerasas, el mismo compuesto de nucleósido/nucleótido puede tener un efecto drásticamente diferente contra diferentes virus. Por ejemplo, lamivudina (3TCTM) parece ser útil contra la infección por VHB, mientras que zidovudina (AZTTM) parece tener poco uso frente al mismo virus (Gish, R. G., *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995) 4(2):95-115).

La toxicidad ha sido significativa con algunos antivirales análogos de nucleósidos. Por ejemplo, se suspendieron recientemente las pruebas clínicas sobre el uso del análogo de nucleósido fialuridina (FIAU) para el tratamiento de la hepatitis B crónica debido a insuficiencia hepática relacionada con el fármaco que condujo a muerte en algunos pacientes. En consecuencia, existe todavía la necesidad de farmacoterapias más seguras para el tratamiento de infecciones de hepatitis B y hepatitis (Mutchnick, M. G., *et al.*, Antiviral Research (1994) 24:245-257).

Inmunomoduladores e inmunoestimulantes

Se han utilizado inmunomoduladores/inmunoestimulantes tales como interferón alfa y otras citocinas para el tratamiento de la infección por VHB con resultados prometedores. Lamentablemente, las tasas de respuesta son inferiores a las deseadas. El tratamiento con interferón está aprobado actualmente por la FDA para el tratamiento de la hepatitis B. Actualmente, se están investigando otros candidatos a fármacos que afectan el sistema inmunitario. Estos incluyen péptidos tóxicos para su uso en el tratamiento de la hepatitis B crónica (HBC), isoprinosina, esteroides, derivados de saliciladehído que forman una base de Schiff tales como tucaresol, levamisol, y similares (Gish, R. G., *et al.*, Exp. Opin. Invest. Drugs (1995) 4(2):95-115; Coates, J. A. V., *et al.*, Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(8):747-765).

Sumario de la invención

Tal como se indicó anteriormente, el uso de compuestos de N-sustituido-imino-D-glucitol y derivados de los mismos descritos en el presente documento solos, o en combinación con otros compuestos contra el virus de la hepatitis no se han, que sepan los presentes inventores, ni sugerido ni descrito. Es deseable el uso de dos o más agentes antivirales para proporcionar una terapia mejorada para el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis B debido a la morbilidad de la enfermedad. La terapia de combinación es también deseable puesto que debe reducir la toxicidad en los pacientes ya que permite al médico administrar dosis inferiores de uno o más de los fármacos que se están administrando a un paciente. La terapia de combinación también puede ayudar a prevenir el desarrollo.

A partir del documento WO-A-95/22975, se conoce el uso de 1-desoxinojirimicina (DNJ) y sus derivados para tratar mamíferos infectados por el virus respiratorio sincitial. La principal diferencia entre la técnica anterior citada y la presente solicitud se encuentra en la característica de que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en butanilo, aroilo y trifluoroalcanilo, mientras que en la técnica anterior citada el término correspondiente representa hidrógeno o acetato.

El documento EP-A-0350012 se refiere a composiciones antivirales que comprenden derivados de N-sustituido-1-desoxinojirimicina que deben inhibir de manera eficaz la formación de células gigantes y su uso para una terapia y profilaxis del SIDA. Los compuestos de N-arilalquilo difieren con respecto a la presente solicitud, en que W, X, Y y Z son hidrógeno.

El documento EP-A-0449026 describe nuevos derivados de desoxinojirimicina, un método para su producción y el uso en fármacos. La principal diferencia entre los compuestos conocidos y los compuestos de la presente solicitud se encuentran en la característica de que el sustituyente de N, R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C₃ a C₂₀ en la cadena principal, alcoialquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo.

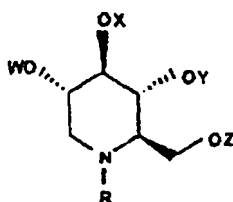
A partir del documento EP-A-0367748, se conocen compuestos antivirales novedosos que deben ser útiles para la fabricación de un medicamento para la administración a un huésped mamífero infectado con un virus. Sin embargo, como es evidente, W, X, Y y Z están fuera de los correspondientes términos reivindicados en la presente invención.

Aunque parece que el documento WO-A-95/19172 se refiere al uso de compuestos para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis B, es evidente que en los componentes de dicha invención el grupo N-alquilo es más corto. Sin embargo, en dicho documento, no hay sugerencia ni la provisión de una base para predecir que la cadena alquílica conocida a partir de dicha técnica anterior deba prolongarse.

El documento US-A-5.030.638 describe un método de potenciación antiviral en el que derivados de N-alquilo de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol para la potenciación de la actividad antiviral. Los derivados de N-alquilo descritos tienen una cadena alquílica de nonilo o tetradecilo diferente a la de la presente solicitud de resistencia a fármacos en pacientes (Wiltink, E. H. H., Pharmaceutish Weekblads Scientific Edition (1992) 14(4A):268-274). El resultado de una configuración de eficacia mejorada combinada con una carencia relativa de toxicidad y desarrollo de resistencia proporcionaría un perfil de tratamiento farmacológico muy mejorado.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el uso de los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol descritos en el presente documento es eficaz en el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis. Además, el uso de estos compuestos en combinación con compuestos antivirales de nucleósido o nucleótido, o combinaciones de los mismos, y/o inmunomoduladores/inmunoestimulantes, da como resultado una eficacia contra el virus de la hepatitis inesperadamente superior de los compuestos comparado con las actividades antivirales combinadas esperadas de los compuestos individuales solos. Actualmente no está claro si esto es debido a diferentes mecanismos de acción de las diferentes clases de fármacos empleados o algún otro fenómeno biológico.

En consecuencia, en un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz contra el virus de la hepatitis de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C_3 a C_{20} en la cadena principal, alcoxilalquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo, y en el que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcanoílo, aroílo y trifluoroalcanoílo.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición antiviral que comprende una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición antiviral que consiste esencialmente en una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente.

En un cuarto aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que consiste esencialmente en administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente.

En un quinto aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que consiste esencialmente en administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de un compuesto antiviral que consiste esencialmente en al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente.

En un sexto aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que consiste esencialmente en administrar a dicho mamífero una primera cantidad de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-

didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, y una segunda cantidad de un compuesto antiviral sustancialmente exclusiva de la administración de muchos agentes antivirales que comprenden un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador o un inmunoestimulante, en el que dichas primera y segunda cantidades de dichos compuestos juntas comprenden una cantidad eficaz contra el virus de la hepatitis de dichos compuestos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis B en un mamífero, que consiste esencialmente en administrar a dicho mamífero desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, y desde aproximadamente 0,1 mg/persona/día hasta aproximadamente 500 mg/persona/día de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiviral de nucleósido, un compuesto antiviral de nucleótido y una mezcla de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis B en un paciente humano, que consiste esencialmente en administrar a dicho paciente humano desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día de un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol seleccionado del grupo que consiste en N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y mezclas de los mismos, y desde aproximadamente 0,1 mg/persona/día hasta aproximadamente 500 mg/persona/día de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, sustancialmente exclusiva de la administración de una composición antiviral que comprende un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador o un inmunoestimulante.

En otro aspecto, la presente invención proporciona el uso de una composición antiviral para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, sustancialmente exclusiva de la administración de compuestos antivirales distintos a los compuestos de fórmula I.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que consiste esencialmente en una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, sustancialmente libre de un nucleósido, nucleótido, inmunomodulador o inmunoestimulante, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, sustancialmente libre de compuestos antivirales distintos a los compuestos de fórmula I, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, que comprende al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, y un compuesto antiviral seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiviral de nucleósido, un compuesto antiviral de nucleótido, un inmunomodulador, un inmunoestimulante, y mezclas de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una primera cantidad de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente; una segunda cantidad de un compuesto antiviral seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiviral de nucleósido, un compuesto antiviral de nucleótido, un inmunomodulador, un inmunoestimulante, y mezclas de los mismos; y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el que dichas primera y segunda cantidades de dichos compuestos juntas comprenden una cantidad antiviral eficaz de dichos compuestos.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una infección por el virus de la hepatitis B en un mamífero, que comprende desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente; desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un compuesto antiviral de nucleósido, un compuesto antiviral de nucleótido y mezclas de los mismos; y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una infección por el virus de la hepatitis B en un paciente humano, que comprende desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 100 mg de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol seleccionado del grupo que consiste en N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y mezclas de los mismos; desde aproximadamente 0,1 mg hasta aproximadamente 500 mg de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato; y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Aún en otro aspecto, la presente invención proporciona una sal, que comprende un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I, como anteriormente, y un compuesto seleccionado del grupo que consiste en un nucleósido que tiene un resto ácido y un nucleótido.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método, que comprende hacer reaccionar N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato en condiciones de formación de sal, así como una sal producida así.

El alcance adicional de la aplicabilidad de la presente invención resultará evidente a partir de la descripción detallada y los dibujos facilitados a continuación. Sin embargo, debe entenderse que la siguiente descripción detallada y los ejemplos, aunque indicando realizaciones preferidas de la invención, se facilitan a modo de ilustración solamente puesto que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y el alcance de la invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características de la presente invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos adjuntos, todos los cuales se facilitan a modo de ilustración solamente, y no son limitantes de la presente invención, en los que:

La figura 1 muestra la actividad contra el virus de la hepatitis B de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato (3TC) sola y en combinación con N-nonil-DNJ *in vitro*.

La figura 2 muestra la concentración plasmática de N-nonil-DNJ frente a la dosis de N-nonil-DNJ para cada animal en el ejemplo 5, de muestras tomadas durante la dosificación. Los animales se indican con letras únicas, y se ha añadido una pequeña cantidad de ruido aleatorio al valor de la dosis de modo que puedan distinguirse valores solapantes.

La figura 3 muestra la pendiente de $\log(\text{IPDNA} + 10)$ para la semana frente a la dosis. Se utiliza una letra diferenciada para cada animal. La recta ajustada procede de un modelo logístico de cuatro parámetros. Los parámetros de la recta ajustada y sus errores estándar aproximados se muestran en la representación gráfica.

Descripción detallada de la invención

Se proporciona la siguiente descripción detallada para ayudar a los expertos en la técnica a practicar la presente invención. Aún así, esta descripción detallada no debe considerarse que limite excesivamente la presente invención ya que pueden realizarse modificaciones y variaciones en las realizaciones tratadas en el presente documento por los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu o alcance del presente descubrimiento inventivo.

El contenido de cada uno de los documentos de patente y otras referencias citados en el presente documento, incluyendo el contenido de las referencias citadas dentro de estas referencias principales, se incorporan como referencia al presente documento en su totalidad.

Los presentes inventores han descubierto que el uso de compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol es eficaz cuando se utilizan solos para tratar infecciones por el virus de la hepatitis. Han descubierto adicionalmente que las combinaciones de compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con nucleósidos o nucleótidos contra el virus de la hepatitis, y/o inmunomoduladores/inmunoestimulantes, también son eficaces para este fin. Existen algunas pruebas de que ciertas combinaciones pueden ser más eficaces en la inhibición de la replicación del virus de la hepatitis de lo que se habría esperado a través del uso combinado de los compuestos individuales.

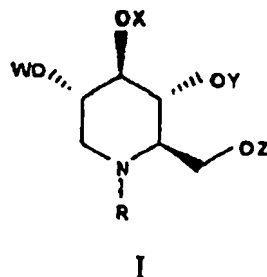
La presente invención proporciona así composiciones farmacéuticas y su uso para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis, especialmente infecciones por el virus de la hepatitis B, en seres humanos, otros mamíferos, y células utilizando compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solos o en combinación con o bien un nucleósido antiviral, un nucleótido antiviral, mezclas de los mismos y/o

un agente inmunomodulador/inmunoestimulante. Los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol tienen átomos de nitrógeno básicos y pueden utilizarse en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los nucleósidos y nucleótidos útiles en la presente invención son heterociclos de purina o pirimidina sustituidos, sustituidos adicionalmente con R¹ en las formulas II-VI en la posición 9 en el caso de las purinas o con R¹ en la posición 1 en el caso de las pirimidinas. Los agentes inmunomoduladores/inmunoestimulantes útiles en la presente invención incluyen aquellos que estimulan respuestas inmunitarias eficaces en el control o la eliminación de virus u otros agentes infecciosos. Los ejemplos no limitantes de tales agentes inmunomoduladores/inmunoestimulantes incluyen citocinas, agonistas peptídicos, esteroides, y fármacos clásicos tales como levamisol. Las combinaciones farmacológicas de esta invención pueden proporcionarse a una célula o células, o a un ser humano u otro paciente mamífero, o bien el formulaciones farmacéuticamente aceptables separadas administradas simultánea o secuencialmente, formulaciones que contienen más de un agente terapéutico, o bien mediante una variedad de formulaciones de agente único y agente múltiple. Sin embargo, administradas, estas combinaciones farmacológicas forman una cantidad eficaz contra el virus de la hepatitis de componentes.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “cantidad eficaz contra el virus de la hepatitis” se refiere a una cantidad de un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solo, o una cantidad combinada de (1) un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con cualquiera de un nucleósido antiviral, un nucleótido antiviral, una mezcla de un nucleósido antiviral y un nucleótido antiviral, o un agente inmunomodulador/inmunoestimulante (o mezclas de los mismos), o (2) una cantidad combinada de un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con un nucleósido antiviral, un nucleótido antiviral, una mezcla de los mismos, y un agente inmunomodulador/inmunoestimulante (o mezclas de los mismos), eficaz en el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis. La eficacia antiviral de las combinaciones mencionadas anteriormente puede implicar una variedad de diferentes fenómenos asociados con la replicación y el ensamblaje viral. Éstos pueden incluir, por ejemplo, el bloqueo de la síntesis de ADN viral de la hepatitis; el bloqueo de la transcripción viral; el bloqueo del ensamblaje del virión; el bloqueo de la liberación o secreción del virión desde células infectadas; el bloqueo o la alteración de la función de la proteínas virales, incluyendo la función de la(s) proteína(s) de la envuelta viral; y/o la producción de viriones inmaduros o por lo demás no funcionales. El efecto global es una inhibición de la replicación viral e infección de células adicionales, y por tanto, la inhibición de la evolución de la infección en el paciente.

Compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucosa

Los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol útiles en la presente invención están representados por la estructura I a continuación:



en el que R se selecciona de alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, más preferiblemente de C₈ a C₂₀, más preferiblemente de C₈ a C₁₆, más preferiblemente de C₈ a C₁₂, incluso más preferiblemente de C₈ a C₁₀, y lo más preferiblemente de C₉; alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C₃ a C₂₀ en la cadena principal, preferiblemente de C₃ a C₁₆, más preferiblemente de C₃ a C₁₄, más preferiblemente de C₄ a C₁₂, más preferiblemente de C₆ a C₁₂, e incluso más preferiblemente de C₈ a C₁₀; alcoxialquilo; arilalquilo; y cicloalquilalquilo. W, X, Y y Z se seleccionan independientemente de hidrógeno, alcanóilo, aroílo y trifluoroalcanoílo.

La frase “en la cadena principal” se refiere a la cadena contigua o adyacente más larga de átomos de carbono comenzando en el punto de unión de un grupo alquilo de cadena ramificada al átomo de nitrógeno en los compuestos de fórmula I.

Los términos “alcoxilo” y “alquiloxilo” engloban radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados que tienen cada uno partes de alquilo de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los grupos alcoxialquilo (derivados de “alquil éter” u “oxa”) útiles en la presente invención pueden ser de C₃ a C₂₀, preferiblemente de C₄ a C₁₈, más preferiblemente de C₅ a C₁₆, más preferiblemente de C₆ a C₁₂, e incluso más preferiblemente de C₈ a C₁₂, en los que de uno a cinco átomos de carbono no terminales, preferiblemente de uno a tres átomos de carbono no terminales, más preferiblemente de uno a dos átomos de carbono no terminales, lo más preferiblemente un átomo de carbono no terminal, puede sustituirse por oxígeno.

El término “arilo”, solo o en combinación con otro radical, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos, en el que tales anillos pueden unirse juntos de manera colgante o pueden estar condensados. El término “arilo” engloba radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indilo y bifenilo.

El término “arilalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término “cicloalquilo” engloba radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales cicloalquilo más preferidos son radicales “cicloalquilo inferior” que tienen de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. “Cicloalquilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo.

El término “acilo” indica un radical proporcionado por el residuo tras la eliminación del hidroxilo de un ácido orgánico. Ejemplos de tales radicales acilo incluyen radicales alcanofilo y arofilo. “Alcanofilo” significa un alcano-carbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene una longitud de cadena de C₁ a C₂₀, preferiblemente de C₁ a C₁₀, más preferiblemente de C₁ a C₅; “arofilo” significa arilcarbonilo; y “trifluoroalcanofilo” significa alcanofilo que contiene tres sustituyentes flúor. Ejemplos de tales radicales alcanofilo incluyen formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, valerilo, isovalerilo, pivalofilo, hexanofilo y radicales formados a partir de los ácidos succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, mandélico, pantoténico, β-hidroxibutírico, galactárico y galacturónico.

Cuando se utiliza en combinación con otro radical cuando se hace referencia a los iminoazúcares útiles en la presente invención, el término “alquilo” significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene desde 1 hasta aproximadamente 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 16 átomos de carbono, más preferiblemente desde aproximadamente 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 10 átomos de carbono.

El término “alquenilo” engloba radicales que tienen orientaciones “cis” y “trans”, o alternativamente, orientaciones “E” y “Z”. El término “alquinilo” engloba radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono de dos a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de dos a aproximadamente doce átomos de carbono. Radicales alquinilo más preferidos son radicales “alquinilo inferior” que tienen de dos a aproximadamente seis átomos de carbono. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butenilo y 1-pentinilo.

El término “cicloalquilalquilo” engloba radicales alquilo sustituidos con un radical cicloalquilo. Los radicales cicloalquilalquilo preferidos son de C₄ a C₂₀; radicales cicloalquilalquilo más preferidos son de C₈ a C₁₄, “cicloalquilalquilo inferior” que engloba radicales alquilo inferior sustituidos con un radical cicloalquilo inferior, tal como se definió anteriormente. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo y ciclohexilmetilo.

La presente invención comprende cualquier forma tautomérica de los compuestos de fórmula I. la presente invención también comprende compuestos de fórmula I que tienen uno o más carbonos asimétricos. Los expertos en la técnica saben que los iminoazúcares de la presente invención que tienen átomos de carbono asimétricos pueden existir en formas diastereoméricas, racémicas u ópticamente activas. Todas estas formas se contemplan dentro del alcance de esta invención. Más específicamente, la presente invención incluye enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y otras mezclas de los mismos.

Compuestos de N-sustituido-imino-D-glucitol representativos, útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a:

N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

- N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 5 N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 10 Tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 15 Tetrabutirato de N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 20 Tetrabutirato de N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 25 Tetrabutirato de N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 30 Tetrabutirato de N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 35 N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 40 N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 45 N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 50 N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 55 N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 60 N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 65 N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

5 Tetrabutirato de N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

10 Tetrabutirato de N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

15 Tetrabutirato de N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

20 Tetrabutirato de N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

25 Tetrabutirato de N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

30 Tetrabutirato de N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

35 Tetrabutirato de N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

40 N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetraacetato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

45 N-(3-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(9-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(7-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

50 Tetraacetato de N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol: y

55 N-(7,10,13-trioxa-n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

Compuestos preferidos son N-(n-nonilo)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y tetrabutirato de N-(n-nonilo)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

60 Los compuestos de N-sustituido-imino-D-glucitol, incluyendo profármacos, útiles en la presente invención, pueden prepararse mediante métodos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, el ejemplo 13 de la patente de los EE.UU. 5.144.037 describe un método para la preparación de N-nonil-DNJ. En la columna 4, línea 62, la patente de los EE.UU. 4.806.650 describe la preparación de diversos compuestos de alcóxido, es decir, cadenas alquílicas sustituidas con grupos alcóxido. La patente de los EE.UU. 4.260.622 describe la preparación de numerosos compuestos. Documentos
65 adicionales relevantes para la preparación de compuestos de N-sustituido-imino-D-glucitol y profármacos incluyen las patentes de los EE.UU. números 4.182.767, 4.260.622, 4.611.058, 4.639.436 y 5.003.072, 5.411.970 y 5.151.519; la publicación internacional PCT WO 95/19172; y Tan *et al.* (1991) Journal of Biological Chemistry 266(22): 14504-14510; y las referencias citadas en esos documentos. Se describen métodos para introducir oxígeno en las cadenas

laterales de alquilo en Tan *et al.*, 81994) Glycobiology 4(2):141-149, y van den Broek *et al.* 81994) Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 113:107-116 describe la preparación de compuestos de DNJ que contienen oxígeno de éter.

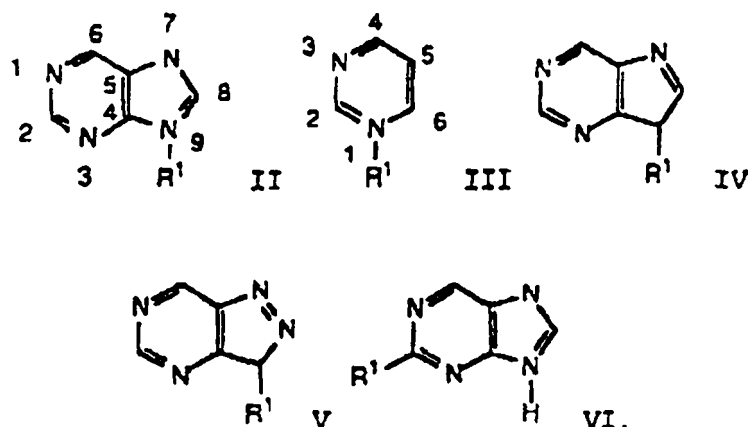
A continuación, en los ejemplos 1 y 2, se presentan procedimientos de preparación ilustrativos no limitantes.

En el tratamiento de las infecciones por el virus de la hepatitis, pueden utilizarse los presentes compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solos o en combinación en la forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen pero no se limitan a las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

Los grupos que contienen nitrógeno básico pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo tales como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; haluros de aralquilo tales como bromuros de bencilo y fenetilo, y otros. Así se obtienen productos solubles o dispersables en agua o aceite, según se desee. Las sales se forman combinando los compuestos básicos con el ácido deseado.

Nucleósidos y nucleótidos

Los nucleósidos y nucleótidos útiles en la presente invención son compuestos de base de purina (II) o compuestos de base de pirimidina (III), o análogos tales como los compuestos IV o V.



La numeración de las posiciones para las purinas y pirimidinas es tal como se muestra en las estructuras II y III. R¹ puede seleccionarse de hidroxialquilo, hidroxialquenilo, carboxialquilo, carboxialquenilo, tiolalquilo, alquiltiolalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, heterociclilo, heterociclo-alquilo, hidroxialquilalcoxialquilo, alcoxialquilalcoxialquilo, y cicloalquilalquilo. Los compuestos de purina pueden estar sustituidos además en las posiciones 1, 2, 3, 6, 7, u 8 del heterociclo de purina, y los compuestos de pirimidina pueden estar sustituidos en las posiciones 2, 3, 4, 5, o 6 del heterociclo de pirimidina. Tales sustituyentes pueden seleccionarse de hidroxilo, alcoxilo, halógeno, tiol, amino, carboxilo, amino monosustituido, amino disustituido y alquilo.

Las siguientes definiciones son aplicables solamente a las estructuras de formulas II, III, IV, V y VI de esta invención. Cuando se utiliza en combinación con otro radical cuando se hace referencia a las purinas y pirimidinas útiles en la presente invención, el término "alquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene desde 1 hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se utiliza en combinación con otro radical, el término "alquenilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene 1 o más dobles enlaces, que contiene desde 2 hasta 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se utiliza solo cuando se hace referencia a las purinas y pirimidinas útiles en la presente invención, el término "alquilo" significa un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que contiene desde seis hasta 14 átomos de carbono, preferiblemente de siete a 12 átomos de carbono, y lo más preferiblemente de ocho a 11 átomos de carbono. El término "arilo" solo o en combinación con otro radical significa un anillo de fenilo, naftilo o indenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alcoxilo, halógeno, hidroxilo o nitro. "Alcanoílo" significa alcanocarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene una longitud de cadena de C₁ a C₂₀, preferiblemente de C₂ a C₁₄, más preferiblemente de C₄ a C₁₀; "aroílo" significa arilcarbonilo; y "trifluoroalcanoílo" significa alquilo que contiene tres sustituyentes flúor. "Halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. "Tiol" significa azufre sustituido con hidrógeno (-SH). "Amino" significa nitrógeno con dos átomos de hidrógeno; "amino sustituido" y "amino disustituido" significan grupos amino sustituidos además independientemente con uno o más grupos alquilo

o arilalquilo. “Hidroxialquilo” significa un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo; “hidroxi-alqueni-
lo” significa un grupo alqueniilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo; “tioalquilo” significa un alquilo sustituido
con uno o más grupos tiol (SH); “alcoxialquilo” significa un alquilo sustituido con uno o más grupos alquil éter; “al-
coxialqueniilo” significa un grupo alqueniilo sustituido con uno o más grupos alquil éter; “hidroxialquilalcoxialquilo”
5 significa un grupo alcoxialquilo sustituido con un grupo hidroxialquilo; “alcoxialquil-alcoxialquilo” significa un grupo
alcoxialquilo sustituido con un grupo alcoxialquilo; “cicloalquilalquilo” significa un grupo alquilo sustituido con un
grupo cicloalquilo. El término “heterociclo”, solo o en combinación, significa un anillo de 5 o 6 miembros, saturado
o parcialmente insaturado, que contiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre. Dicho heteroci-
clo puede estar sustituido además con de uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser independientemente hidroxilo,
10 hidroxialquilo, tiol, alcoxilo, azido, nitro, un átomo de halógeno, amino, amino monosustituido o amino disustituido.
Heterocicloalquilo significa un grupo alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un anillo
heterocíclico sustituido o no sustituido.

También se incluyen los tautómeros de los sustituyentes en los compuestos de la invención. Ejemplos no limitan-
tes de tautómeros son los tautómeros cetona/enol, tautómeros imino/amino, tautómeros imino N-sustituido/amino N-
sustituido, tautómeros tiol/tiacarbonilo y tautómeros de anillo-cadena tales como los heterociclos que contienen oxí-
geno, nitrógeno, azufre u oxígeno y azufre de anillo de cinco y seis miembros que también contienen sustituyentes
alfa con respecto a los heteroátomos. También se incluyen específicamente en la presente invención los enantiómeros
y diastereómeros, así como los racematos y mezclas isoméricas de los compuestos tratados en el presente documento.

Compuestos de nucleósido y nucleótido representativos, útiles en la presente invención, incluyen pero no se limitan
a:

- (+)-cis-5-fluoro-1-[2-(hidroxi-metil)-[1,3-oxatiolan-5-il]citosina;
- (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato (3TC);
- (-)-cis-5-fluoro-1-[2-(hidroxi-metil)-[1,3-oxatiolan-5-il]citosina (FTC);
- (-)-2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina [(-)-SddC];
- 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina (FIAC);
- 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosil)-5-yodocitosina trifosfato (FIACTP);
- 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-beta-D-arabinofuranosil)-5-metiluracilo (FMAU);
- 1-beta-D-ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5-metil-dexocitidina (FddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-cloro-5-metil-dexocitidina (ClddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-amino-5-metil-dexocitidina (AddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-fluoro-5-metil-citidina (FddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-cloro-5-metil-citidina (ClddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-amino-5-metil-citidina (AddMeCyt);
- 2',3'-didesoxi-3'-fluorotimidina (FddThd);
- 2',3'-didesoxi-beta-L-5-fluorocitidina (beta-L-FddC);
- 2',3'-didesoxi-beta-L-5-tiacitidina;
- 2',3'-didesoxi-beta-L-5-citidina (beta-L-ddC);
- 9-(1,3-dihidroxi-2-propoximetil)guanina;
- 2'-desoxi-3'-tia-5-fluorocitosina;
- 3'-amino-5-metil-dexocitidina (AddMeCyt);
- 2-amino-1,9-[(2-hidroxi-metil-1-(hidroximetil)etoxi)metil]-6H-purin-6-ona (ganciclovir);
- Diacetato de 2-[2-(2-amino-9H-purin-9-il)etil]-1,3-propanodiilo (famciclovir);

- 2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]6H-purin-6-ona (aciclovir);
 9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)guanina (penciclovir);
 5 Diacetato de 9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)-6-desoxi-guanina (fainciclovir);
 3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT);
 3'-cloro-5-metil-dexocitidina (ClddMeCyt);
 10 9-(2-Fosfonil-metoxietil)-2',6'-diaminopurina-2',3'-didesoxirribósido;
 9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA);
 15 aciclovir trifosfato (ACVTP);
 D-carbocíclico-2'-desoxiguanosina (CdG);
 didesoxi-citidina;
 20 didesoxi-citosina (ddC);
 didesoxi-guanina (ddG);
 25 didesoxi-inosina (ddI);
 E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina trifosfato;
 fluoro-arabinofuranosil-yodouracilo;
 30 1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-beta-D-arabinofuranosil)-5-yodo-uracilo (FIAU);
 estavudina;
 35 9-beta-D-arabinofuranosil-9H-purin-6-amina monohidratada (Ara-A);
 9-beta-D-arabinofuranosil-9H-purin-6-amina-5'-monofosfato monohidratada (Ara-AMP);
 2-desoxi-3'-tia-5-fluorocitidina;
 40 2',3'-didesoxi-guanina; y
 2',3'-didesoxi- guanosina.
 45 Un compuesto preferido es (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato (3TC).

Los métodos sintéticos para la preparación de nucleósidos y nucleótidos útiles en la presente invención son asimismo bien conocidos en la técnica, tal como se describen en Acta Biochim. Pol., 43, 25-36 (1996); Swed. Nucleosides Nucleotides 15, 361-378 (1996), Synthesis 12, 1465-1479 (1995), Carbohydr. Chem. 27, 242-276 (1995), Chem. Nucleosides Nucleotides 3, 421-535 (1994), Antineoplásico. Reports en Med. Chem., Academic Press; y Exp. Opin. Invest. Drugs 4, 95-115 (1995).

Las reacciones químicas descritas en las referencias citadas anteriormente se describen generalmente en cuanto a su aplicación más amplia con respecto a la preparación de los compuestos de esta invención. De manera ocasional, las reacciones pueden no ser aplicables tal como se describen a cada compuesto incluido dentro del alcance de los compuestos descritos en el presente documento. Los expertos en la técnica reconocerán rápidamente los compuestos para los que se produce esto. En todos estos casos, o bien las reacciones pueden realizarse satisfactoriamente mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a reactivos convencionales alternativos, mediante la modificación rutinaria de las condiciones de reacción y similares, o bien serán aplicables otras reacciones descritas en el presente documento o por lo demás convencionales, a la preparación de los correspondientes compuestos de esta invención. En todos los métodos preparativos, se conocen todos los materiales de partida o se pueden preparar fácilmente a partir de materiales de partida conocidos.

Aunque los análogos de nucleósido se emplean generalmente como agentes antivirales tal cual, los nucleótidos (nucleósido fosfatos) han de convertirse a veces en nucleósidos con el fin de facilitar su transporte a través de las membranas celulares. Un ejemplo de nucleótido modificado químicamente que puede entrar en las células es S-1-3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil-citosina (HPMPC, Gilead Sciences).

ES 2 272 054 T3

Los compuestos de nucleósido y nucleótido de esta invención que son ácidos pueden formar sales. Los ejemplos incluyen sales con metales alcalinos y metales alcalinotérreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio, o con bases orgánicas o sales básicas de amonio cuaternario.

5 *Inmunomoduladores e inmunoestimulantes*

Actualmente, se dispone de un gran número de inmunomoduladores e inmunoestimulantes que pueden utilizarse en los métodos de la presente invención. En la tabla 1, a continuación, se proporciona una lista de estos compuestos.

TABLA 1

AA-2G
adamantilamida dipéptido
adenosina desaminasa, Enzon
adyuvante, Alliance
adyuvantes, Ribl
adyuvantes, Vaxcel
Adjuvax
agelasfina-11
terapia contra el SIDA, Chiron
glucano algal, SRI
algamulina, Anutech
Anginlyc
factores anticelulares, Yeda
Anticort
inmunógeno de antígeno-17, Ap
sistema de administración de antígenos, Vac
formulación de antígenos, IDBC
inmunógeno antiGnRH, Aphton
Antiherpin
Arbidol
Aviron
azarol
Bay-q-8939
Bay-r-1005
BCH-1393
Betafectin
Biostim
BL-001
BL-009
Broncostat
Cantastim
CDRI-84-246
cefodizima
inhibidores de quimiocinas, ICOS
péptidos CMV, City of Hope
CN-5888
agente liberador de citocinas, St
DHEAS, Paradigm
DISC TA-HSV
J07B

ES 2 272 054 T3

	I01A
5	I01Z
	ditiocarbo sódico
	ECA-10-142
	ELS-1
10	endotoxina, Novartis
	FCE-20696
	FCE-24089
15	FCE-24578
	Ligando FLT-3, Immunex
	FR-900483
	FR-900494
20	FR-901235
	FTS-Zn
	proteínas G, Cadus
25	gludapcin
	glutaurina
	glicofosfopéptido
30	GM-2
	GM-53
	GMDP
	vacuna de factor de crecimiento, EntreM
35	H-BIG, NABI
	H-CIG, NABI
	HAB-439
40	vacuna contra <i>Helicobacter pylori</i> ,
	factor inmunitario específico de herpes
	terapia contra VIH, United Biomed
	HyperGAM+CF
45	ImmuMax
	Immun BCG
	terapia inmunitaria, Connective
50	inmunomodulador, Evans
	inmunomoduladores, Novacell
	imreg-1
	imreg-2
55	Indomune
	inosina pranobex
	interferón, Dong-A (alfa-2)
60	interferón, Genentech (gamma)
	interferón, Novartis (alfa)
	interleucina-12, Genetics Ins
	interleucina-15, Immunex
65	interleucina-16, Research Cor
	ISCAR-1

ES 2 272 054 T3

	J005X
	L-644257
5	ácido licomarasínico
	LipoTher
	LK-409
10	LK-410
	LP-2307
	LT(R 1926)
15	LW-50020
	MAF, Shionogi
	derivados de MDP, Merck
	met-enkefalina, TNI
20	metilfurilbutirolactonas
	MIMP
	mirimostim
25	vacuna bacteriana mixta, Tern
	MM-1
	Moniliastat
	MPLA, Ribí
30	MS-705
	murabutida
	murabutida, Vacsyn
35	derivado de muramíl dipéptido
	derivados de muramíl péptido
	mielopida
40	N-563
	NACOS-6
	NH-765
	NISV, Proteus
45	NPT-16416
	NT-002
	PA-485
50	PEFA-814
	Péptidos, Scios
	peptidoglicano, Pliva
	Perthon, Advanced Plant
55	Derivado de PGM, Pliva
	Pharmaprojects nº 1099
	Pharmaprojects nº 1426
60	Pharmaprojects nº 1549
	Pharmaprojects nº 1585
	Pharmaprojects nº 1607
	Pharmaprojects nº 1710
65	Pharmaprojects nº 1779
	Pharmaprojects nº 2002

ES 2 272 054 T3

	Pharmaprojects nº 2060
5	Pharmaprojects nº 2795
	Pharmaprojects nº 3088
	Pharmaprojects nº 3111
	Pharmaprojects nº 3345
10	Pharmaprojects nº 3467
	Pharmaprojects nº 3668
	Pharmaprojects nº 3998
15	Pharmaprojects nº 3999
	Pharmaprojects nº 4089
	Pharmaprojects nº 4188
20	Pharmaprojects nº 4451
	Pharmaprojects nº 4500
	Pharmaprojects nº 4689
	Pharmaprojects nº 4833
25	Pharmaprojects nº 494
	Pharmaprojects nº 5217
	Pharmaprojects nº 530
30	pidotimod
	pimelautida
	pinatida
	PMD-589
35	podofilotoxina, Conpharm
	POL-509
	poli-ICLC
40	poli-ICLC, Yamasa Shoyu
	PoliA-PoliU
	Polisacárido A
45	proteína A, Berlox Bioscience
	PS34WO
	AcM de pseudomonas, Teijin
	Psomaglobin
50	PTL-78419
	Pyrexol
	piriferona
	Retrogen
55	Retropep
	RG-003
	Rhinostat
60	rifamaxil
	RM-06
	Rollin
65	romurtida
	RU-40555
	RU-41821

ES 2 272 054 T3

	anticuerpos contra la rubeola, ResCo
	S-27609
5	SB-73
	SDZ-280-636
	SDZ-MRL-953
10	SK&F-107647
	SL04
	SLO5
15	SM-4333
	Solutein
	SRI-62-834
	SRL-172
20	ST-570
	ST-789
	Staphage lysate
25	Stimulon
	supresina
	T-150R1
	T-LCEF
30	tabilautida
	temurtida
	Theradigm-HBV
35	Theradigm-HPV
	Theradigm-HSV
	THF, Pfarm & Upjohn
40	THF, Yeda
	timalfasina
	fracciones de hormonas tímicas
	timocartina
45	timolinfotropina
	timopentina
	análogos de timopentina
	timopentina, Peptech
50	fracción 5 de la timosina, Alpha
	timoestimulina
	timotrinán
55	TMD-232
	TO-115
	factor de transferencia, Viragen
60	tuftsina, Selavo
	ubenimex
	Ulsastat
	ANGG
65	CD-4 +
	Collag +

	COLSF+
	COM+
5	DA-A +
	GAST-
	GF-TH +
10	GP-120-
	IF+
	IF-A +
15	IF-A-2+
	IF-B+
	IF-G +
20	IF-G-1B+
	IL-2+
	IL-12+
	IL-15+
25	IM+
	LHRH-
	LIPCOR+
30	LYM-B+
	LYM-NK +
	LYM-T+
35	OPI+
	PEP+
	PHG-MA+
	RNA-SYN-
40	SY-CW-
	TH-A-I +
	TH-5 +
45	TNF+
	UN

Dosis

Los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol útiles en la presente invención pueden administrarse a seres humanos en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg/día hasta aproximadamente 75 mg/kg/día y lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 mg/kg/día hasta aproximadamente 50 mg/kg/día.

El compuesto antiviral de nucleósido o nucleótido, o mezclas de los mismos, puede administrarse a seres humanos en una cantidad en el intervalo de desde aproximadamente 0,1 mg/persona/día hasta aproximadamente 500 mg/persona/día, preferiblemente desde aproximadamente 10 mg/persona/día hasta aproximadamente 300 mg/persona/día, más preferiblemente desde aproximadamente 25 mg/persona/día hasta aproximadamente 200 mg/persona/día, incluso más preferiblemente desde aproximadamente 50 mg/persona/día hasta aproximadamente 150 mg/persona/día y lo más preferiblemente en el intervalo de desde aproximadamente 1 mg/persona/día hasta aproximadamente 50 mg/persona/día.

Los inmunomoduladores e inmunoestimulantes útiles en la presente invención pueden administrarse en cantidades inferiores a las convencionales en la técnica. Por ejemplo, timosina alfa-1 y la fracción 5 de la timosina se administran normalmente a seres humanos para el tratamiento de infecciones por HepB en una cantidad de aproximadamente 900 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana (Hepatology (1988) 8:1270; Hepatology (1988) 10:575; Hepatology (1991) 14:409; Gastroenterology (1995) 108:A1127). En los métodos y composiciones de la presente invención, esta dosis puede

estar en el intervalo de desde aproximadamente $10 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana hasta aproximadamente $750 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana, más preferiblemente desde aproximadamente $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana hasta aproximadamente $600 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana, lo más preferiblemente desde aproximadamente $200 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana hasta aproximadamente $400 \mu\text{g}/\text{m}^2$, dos veces a la semana. El interferón alfa se administra normalmente a seres humanos para el tratamiento de infecciones por HepC en una cantidad de desde aproximadamente 1×10^6 unidades/persona, tres veces a la semana hasta aproximadamente 10×10^6 unidades/persona, tres veces a la semana (Simon *et al.*, (1997) *Hepatology* 25:445-448). En los métodos y composiciones de la presente invención, esta dosis puede estar en el intervalo de desde aproximadamente $0,1 \times 10^6$ unidades/persona, tres veces a la semana hasta aproximadamente $7,5 \times 10^6$ unidades/persona, tres veces a la semana, más preferiblemente desde aproximadamente $0,5 \times 10^6$ unidades/persona, tres veces a la semana hasta aproximadamente 5×10^6 unidades/persona, tres veces a la semana, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1×10^6 unidades/persona, tres veces a la semana hasta aproximadamente 3×10^6 unidades/persona, tres veces a la semana.

Debido al aumento de la eficacia antiviral contra el virus de la hepatitis de estos inmunomoduladores e inmunoestimulantes en presencia de los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol útiles en la presente invención, pueden emplearse cantidades reducidas de otros inmunomoduladores/inmunoestimulantes en los métodos y composiciones descritos en el presente documento. Tales cantidades reducidas pueden determinarse mediante la monitorización de rutina del virus de la hepatitis en pacientes infectados que se someten a terapia. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, monitorizando el ADN viral de la hepatitis en el suero del paciente mediante técnicas de transferencia de líneas ("slot blot"), transferencia de puntos ("dot blot") o PCR, o mediante la medición del antígeno de superficie de la hepatitis u otros antígenos, tales como el antígeno e, en suero. Los métodos para ello se describen en Hoofnagle *et al.*, (1997) *New Engl. Jour. Med.* 336(5):347-356, y F.B. Hollinger en *Fields Virology*, tercera ed., vol. 2 (1996), Bernard N. Fields *et al.*, Eds., capítulo 86, "Hepatitis B Virus," págs. 2738-2807, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, y las referencias citadas en esos documentos.

Los pacientes pueden monitorizarse de manera similar durante la terapia de combinación que emplea compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y agentes antivirales de nucleósido y/o nucleótido para determinar las menores dosis eficaces de cada uno.

Las dosis descritas anteriormente pueden administrarse a un paciente en una única dosis o en múltiples subdosis proporcionales. En este último caso, las composiciones de unidad de dosificación pueden contener tales cantidades de submúltiplos de las mismas para componer la dosis diaria. Múltiples dosis al día también pueden aumentar la dosis diaria total si se desea esto por la persona que prescribe el fármaco.

35 *Composiciones farmacéuticas*

Los compuestos de la presente invención pueden formularse como composiciones farmacéuticas. Tales composiciones pueden administrarse por vía oral, vía parenteral, mediante pulverización para inhalación, por vía rectal, por vía intradérmica, por vía transdérmica o tópicamente en formulaciones de unidad de dosificación que contienen excipientes, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La administración tópica puede implicar también el uso de la administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral tal como se utiliza en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal. La formulación de fármacos se trata en, por ejemplo, Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975), y Liberman, H.A. y Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Dekker, Nueva York, N.Y. (1980).

Pueden formularse preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según la técnica conocida utilizando agentes humectantes o dispersantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes adecuados que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido, incluyendo mono o diglicéridos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico son útiles en la preparación de productos inyectables. Pueden utilizarse dimetilacetamida, tensioactivos incluyendo detergentes iónicos y no iónicos, y polietilenglicoles. También son útiles las mezclas de disolventes y agentes humectantes tales como los tratados anteriormente.

Pueden prepararse supositorios para la administración rectal de los compuestos tratados en el presente documento mezclando el agente activo con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao, mono, di y triglicéridos sintéticos, ácidos grasos o polietilenglicoles que son sólidos a temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y que por tanto, se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de esta invención se combinan generalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Si se administran por vía oral, los compuestos pueden mezclarse con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio y sales de sodio y calcio de

los ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o poli(alcohol vinílico), y luego se preparan como comprimidos o se encapsulan para su conveniente administración. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada ya que pueden proporcionarse en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponamiento tales como citrato de sodio o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse adicionalmente con recubrimientos entéricos.

Para fines terapéuticos, las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en la forma de soluciones o suspensiones para inyección, estériles, isotónicas, no acuosas o acuosas. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los vehículos o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para la administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, polipropilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/ diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien y ampliamente en la técnica farmacéutica.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma farmacéutica única variará dependiendo del paciente y del modo de administración particular.

Ciertos de los compuestos farmacéuticos de esta invención, que se administran según los métodos de la invención, pueden servir como profármacos para otros compuestos de esta invención. Los profármacos son fármacos que pueden convertirse químicamente *in vivo* o *in vitro* mediante sistemas biológicos en un derivado o derivados activos. Los profármacos se administran esencialmente de la misma manera que los demás compuestos farmacéuticos de la invención. Ejemplos no limitantes son los ésteres de los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de esta invención.

Los compuestos de las combinaciones de esta invención, por ejemplo, N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y diversos nucleósidos y nucleótidos, pueden ser ácidos o bases. Como tales, pueden utilizarse para formar sales entre sí. Los nucleósidos son compuestos de purina o pirimidina que carecen de un éster fosfato. Los compuestos de fórmulas II, III, IV, V o VI del presente documento sin un éster fosfato pero que contienen un resto de ácido carboxílico forman una sal con un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de la presente invención. Los nucleótidos son compuestos de purina o pirimidina que son ésteres mono, di o trifosfato. Estos ésteres fosfato contienen grupos -OH libres que son ácidos, y que pueden formar sales con bases inorgánicas o bases orgánicas. La formación de sales con bases orgánicas depende el pKa del ácido y la base. Los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol descritos en el presente documento son básicos, y forman sales farmacéuticamente aceptables. En el caso presente, pueden formarse sales útiles no sólo con ácidos farmacéuticamente aceptables, sino también con ácidos biológicamente activos tales como los nucleósidos y nucleótidos descritos en el presente documento. Estas sales pueden prepararse de la manera convencional para preparar sales, tal como se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, puede tratarse la base libre de un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con un análogo de nucleótido de fórmula II, III, IV, V o VI para formar una sal. Esto puede realizarse como una reacción química separada, o como parte del procedimiento de formulación. El agente limitante en la reacción de formación de la sal es o bien el ácido o bien la base, según lo selecciona el experto para obtener un resultado biológico adecuado. La formulación puede contener mezclas de diferentes sales, ácidos o bases libres, según se desee. Por ejemplo, la forma de ácido fosfórico de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato formará una sal con la forma básica de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol. Este tipo de sal puede proporcionarse entonces al paciente en una formulación farmacéuticamente aceptable, como una sal individual pura, o como parte de una mezcla.

En algunos casos, las sales también pueden utilizarse como adyuvante en el aislamiento, purificación o resolución de los compuestos de esta invención.

Régimen de tratamiento

El régimen para tratar a un paciente que sufre una infección por el virus de la hepatitis con los compuestos y/o composición de la presente invención se selecciona según una variedad de factores, incluyendo la edad, peso, sexo, dieta y estado médico del paciente, la gravedad de la infección, la vía de administración, consideraciones farmacológicas tales como la actividad, eficacia, perfiles farmacocinéticos y de toxicología de los compuestos particulares empleados, y si se utiliza un sistema de administración de fármacos.

La administración de las combinaciones de fármacos descritas en el presente documento debe continuarse generalmente durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que los títulos virales alcancen niveles aceptables, lo que indica que la infección se ha controlado o erradicado. Tal como se indicó anteriormente, los pacientes que se someten al tratamiento con las combinaciones de fármacos descritas en el presente documento pueden

monitorizarse de manera rutinaria midiendo el ADN viral de la hepatitis en el suero del paciente mediante técnicas de transferencia de líneas, transferencia de puntos o PCR, o mediante la medición de antígenos de la hepatitis, tales como el antígeno de superficie de la hepatitis B (AgsHB) y antígeno e de la hepatitis B (AgeHB), en suero para determinar la eficacia de la terapia. En la hepatitis B crónica, por ejemplo, las remisiones se caracterizan por la desaparición del ADN viral de la hepatitis B, es decir, la reducción hasta niveles no detectables según se mide mediante pruebas de hibridación que pueden detectar niveles $\geq 10^5$ genomas por ml de suero, y AgeHB del suero a pesar de la presencia continuada de AgsHB. Estos acontecimientos serológicos van seguidos de una mejora en las características bioquímicas e histológicas de la enfermedad. El criterio de valoración de tratamiento satisfactorio en la mayoría de los ensayos de terapia antiviral es la desaparición de AGeHB y ADN viral del suero. En pacientes en los que desaparece el antígeno e, normalmente se mantiene la remisión, y da como resultado un estado de portador de AgsHB inactivo. Muchos pacientes se vuelven finalmente negativos para AgsHB (véase Hoofnagle *et al.*, (1997) New Engl. Jour. Med. 336(5):347-356 para una revisión).

Los análisis continuos de los datos obtenidos mediante estos métodos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia, de modo que se administren cantidades óptimas de cada componente en la combinación, y de manera que la duración del tratamiento pueda determinarse también. Por tanto, el régimen de tratamiento/programa de dosificación puede modificarse con sensatez durante el transcurso de la terapia, de modo que se administran las menores cantidades de cada uno de los compuestos antivirales utilizados en combinación que muestran juntos una eficacia satisfactoria contra el virus de la hepatitis, y de manera que la administración de tales compuestos antivirales en combinación se continúe sólo mientras que sea necesario para tratar satisfactoriamente la infección.

Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar varios aspectos de la presente invención.

Ejemplo 1

Preparación de 1,5-(butilimino)-1,5-didesoxi-D-glucitol

Se hidrogenó (60 psi/29°C/21 h) una solución de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (5,14 g, 0,0315 mol), butiraldehído (3,35 ml, 0,0380 mol) y negro de Pd (1 g) en 200 ml de metanol. Tras filtrar la mezcla resultante, se concentró a vacío el filtrado para dar un aceite. Se cristalizó el compuesto del título en acetona, y se recristalizó en metanol/acetona, p.f. de aproximadamente 132°C. Se confirmó la asignación de la estructura mediante RMN, espectros de infrarrojos y análisis elemental.

Análisis calc. para $C_{10}H_{21}NO_4$: C, 54,78; H, 9,65; N, 6,39. Hallado: C, 54,46; H, 9,33; N, 6,46.

Ejemplo 2

Preparación de tetraacetato de 1,5-(butilimino)-1,5-didesoxi-D-glucitol

Se añadió anhídrido acético (1,08 g, 0,0106 mol) al compuesto del título del ejemplo 1 (0,50 g, 0,0023 mol) en 5 ml de piridina y se agitó durante 17 días temperatura ambiente. Se evaporó el producto bajo gas nitrógeno. Se purificó el compuesto del título resultante mediante cromatografía en gel de sílice. Se confirmó la asignación de la estructura mediante RMN, espectros de infrarrojos y análisis elemental.

Análisis calc. para $C_8H_{29}NO_8$: C, 55,80; H, 7,54; N, 3,62. Hallado: C, 55,42; H, 7,50; N, 3,72.

Ejemplo 3

Actividad contra el virus de la hepatitis B de diversos compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol *in vitro*

Se evaluaron la actividad contra el virus de la hepatitis B y el efecto sobre la viabilidad celular de varios compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol diferentes utilizando un ensayo *in vitro* que utiliza células HepG2.2.15 que secretan virus de la hepatitis B de manera crónica. El método empleado fue esencialmente el descrito en Block *et al.* (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2235-2239. Los resultados se muestran en las tablas 2 y 3.

TABLA 2

Efecto de compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol sobre la secreción del virus de la hepatitis B y la viabilidad de células HepG2.2.15

Compuesto y [concentración] ¹	% viable +/- D.E. ²	Cantidad relativa de VHB secretado, como % del control ³
Control	90 +/- 7 (n = 4)	100
NBDNJ ⁴ [200]	94 +/- 6 (n = 10)	37,0 +/- 13 (n = 15)
NBDNJ ⁴ [1000]	88 +/- 8 (n = 10)	3,2 +/- 5 (n = 15)
1 [200]	90 +/- 2 (n = 4)	85,0 +/- 5 (n = 8)
1 [1000]	87 +/- 3 (n = 4)	35,0 +/- 6 (n = 8)
2 [200]	90 +/- 6 (n = 4)	107,0 +/- 12 (n = 3)
2 [1000]	89 +/- 4 (n = 4)	38,0 +/- 15 (n = 3)
3 [200]	n.d. ⁵	45,0 +/- 30 (n = 3)
3 [1000]	n.d. ⁵	5,0 +/- 20 (n = 3)

¹Se incubaron células 2.2.15 que secretan VHB de manera crónica (aproximadamente 500.000 por pocillo) en presencia del compuesto indicado durante tres días.

²Después de 3 días de cultivo en ausencia o presencia del compuesto, las células se retiraron mediante tratamiento con tripsina, se incubaron con azul tripano y se examinaron visualmente para determinar la exclusión de colorante mediante microscopía. Los valores son el porcentaje, con respecto al número total de células examinadas, de células que excluyen azul tripano (la exclusión de azul tripano se consideró equivalente a la viabilidad).

³Después de 3 días de incubación en ausencia o presencia del compuesto, se inmunoprecipitaron los viriones secretados a partir del medio de cultivo con anticuerpo monoclonal específico para el antígeno preS 1 (Mciscl et al). (1995) Intervirology 37:330-339; Lu et al. (1995) Virology 213:660-665). Se detectó el ADN viral presente en los inmunoprecipitados mediante cuantificación densitométrica del fragmento de ADN del tamaño correcto que resulta de una reacción en cadena de la polimerasa. La cantidad de ADN amplificado a partir del control (células que no reciben compuesto) se supone que es del 100%.

⁴NBDNJ: N-(n-butil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol; N-butil-DNJ.

⁵Aunque no se realizó la tinción de viabilidad con azul tripano, las células parecían ser normales (sanas) mediante examen microscópico general. D.E.: desviación estándar.

Compuestos: 1: N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

2: tetrabutirato de N-(n-butil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

3: N-(2-etilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

TABLA 3

Efecto de los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol sobre la secreción del virus de la hepatitis B y la viabilidad de las células HepG2.2.15

Compuesto	Concentración que da como resultado una inhibición de la secreción de VHB del 90% ¹	Concentración que da como resultado una reducción del 50% en MTT ²
1	0,5 – 1,0*	100 – 200
2	> 200**	n.d. ³

¹en µg por ml y basado en los resultados de PCR por duplicado.

²en µg por ml; MTT: bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio. El ensayo colorimétrico basado en MTT es una medición de la viabilidad celular (Heo et al. (1990) Cancer Research 50:3681-3690).

³No determinado.

*menor concentración probada.

**no se observó inhibición a la mayor concentración utilizada (200 µg/ml).

Compuestos:

1: N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

2: 3,4-diacetato de N-(n-butyl)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

Ejemplo 4

Actividad contra el virus de la hepatitis B de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato (3TC) solo y en combinación con N-nonil-DNJ

Se determinó el efecto contra el virus de la hepatitis B de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidina-5'-trifosfato (3TC) solo y en combinación con N-nonil-DNJ según Korba ((1996) Antiviral Research 29(1):49-51) utilizando la estrategia "combostat" (programa Comstat, Combostat Corp., Duluth, MN). El método combostat supone la dilución en serie de la CI-90 de cada compuesto. Se ha determinado que la CI-90 de N-nonil-DNJ es de entre 4 y 10 µg/ml (T. Block y G. Jacob, observación no publicada). La CI-90 aceptada para 3TC en células HepG 2.2.15 (2,2, 15) es de 300 nM a 500 nM (Doong *et al.* (1991) Proc. Natl. Acad. Sci USA 88:8495-8499).

Las células 2.2.15 descritas en Sells *et al.* (1987) Proc. Natl. Acad. Sci USA 84:1005-1009 se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Gibco RBL, n° 31800-022) complementado con 10% de suero bovino fetal, G418 200 µg/ml (Gibco RBL 066-1811). Se sembraron las células en matraces de 25 cm² a una confluencia del 80%. Cinco días después, matraces por triplicado o bien no recibieron compuesto, recibieron diluciones en serie de 3TC solo, o bien diluciones en serie de 3TC más N-nonil-DNJ. A los 2, 4 y 6 días tras la adición de compuesto (con sustitución de medio en esos días), se determinó la cantidad de ADN de virus de la hepatitis B (VHB) en el medio de cultivo mediante análisis de PCR de partículas sedimentadas con polietilenglicol. Por tanto, en estos experimentos, las partículas con envuelta no se distinguieron de las nucleocápsidas. Los productos amplificados por PCR se resolvieron mediante electroforesis en gel de agarosa (1,5% de agarosa) y se cuantificó el fragmento de 538 nucleótidos mediante barrido de bandas (HP Jet Imager). Se supone que la cantidad de VHB recuperada a partir de las células no tratadas es del 100%. En la figura 1, se presentan los datos del punto de tiempo de 6 días como los valores promedio de al menos tres matraces separados, y el error estándar nunca fue superior al 20%, con un error promedio del 12%.

Para cada una de las tres series de puntos de tiempo probadas, la combinación de 3TC más N-nonil-DNJ fue significativamente más eficaz en la inhibición de la secreción de VHB que cualquier compuesto solo. Las conclusiones basadas en el análisis por PCR solo hacen difícil asignar valores de CI-50 precisos. La enorme sensibilidad y delicada naturaleza de la PCR, por ejemplo, pueden explicar la incapacidad para lograr una inhibición superior al 90% del VHB por 3TC solo, incluso a 300 nM. Cada experimento incluyó controles para garantizar que la PCR se realizó en un intervalo de concentraciones de ADN en el que la reacción produce resultados proporcionales a la cantidad de ADN en la muestra. La resolución es de aproximadamente 3 veces, es decir, pueden detectarse diferencias de 3 veces en las concentraciones de ADN. La incapacidad para detectar de manera sistemática diferencias inferiores a 3 veces explica probablemente el fracaso de 3TC solo en conseguir una inhibición del 90%. Esto sugiere que debe satisfacerse un nivel muy alto de inhibición para que la PCR detecte la inhibición. En consecuencia, la tendencia, en tres puntos de tiempo separados, es clara: el efecto combinado de 3TC más N-nonil-DNJ es superior que el de cualquier compuesto solo, o que los efectos individuales aditivos de cada compuesto. Estos datos sugieren que la CI-50 de 3TC se ha movido desde aproximadamente 60 nM hasta aproximadamente 0,48 nM cuando está presente N-nonil-DNJ 0,016 µg/ml.

Ejemplo 5

Efecto contra el virus de la hepatitis B de N-nonil-DNJ sola en un modelo de marmota

Con el fin de evaluar la eficacia de N-nonil-DNJ en combinación con 3TC (u otros análogos de nucleósido o nucleótido) frente al virus de la hepatitis B en un modelo animal de marmota, se llevó a cabo en primer lugar un experimento de monoterapia utilizando N-nonil-DNJ sola. Esto fue necesario para determinar si N-nonil-DNJ tiene un efecto anti-VHB en la marmota y, si N-nonil-DNJ tiene un efecto beneficioso, para diseñar un estudio de combinación basado en la relación dosis-respuesta de este fármaco solo.

Por tanto, se asignaron cinco grupos de cuatro animales cada uno (todos los grupos tenían ambos sexos, todos excepto el control tenían dos de cada sexo) a 0, 12,5, 25, 50 y 100 mg/kg/día con dosificación oral BID. Estos eran animales salvajes criados en el laboratorio. Todos los animales se infectaron con virus de la hepatitis de la marmota (VHM) como crías recién nacidas, y habían dado positivo en pruebas serológicas para el antígeno de superficie de VHM. Se extrajeron muestras de sangre una semana antes de la dosificación (-1 semana), inmediatamente antes de la dosificación (0 semanas), semanalmente durante la dosificación (1, 2, 3 y 4 semanas) y tras el final de la dosificación (5, 6, 8 y 10 semanas).

Existen dos medidas de la eficacia del fármaco: la reducción en el ADN de VHB total (medido mediante PCR cuantitativa) y reducción en el ADN de VHB procedente de cápsidas con las glucoproteínas de superficie intactas, que es la forma activa del virus (medido mediante un ensayo de inmunoprecipitación de tipo ELISA seguido por PCR cuantitativa). Los experimentos de cultivo celular con N-nonil-DNJ demostraron poco o ningún efecto de este compuesto sobre el ADN de VHB total, pero un efecto marcado sobre el ADN inmunoprecipitado (ADNIP). De manera no sorprendente, el ensayo de ADNIP es bastante variable; como una compensación parcial para esto, se llevaron a cabo cuatro ejecuciones del ensayo, cada uno conteniendo muestras de todos los animales, pero diferentes subconjuntos de semanas del estudio.

Para resumir los resultados, N-nonil-DNJ no tuvo efecto sobre las mediciones de ADN de VHB total, que fueron esencialmente constantes para todos los niveles de dosis en las partes previas a la dosificación y con dosificación del estudio. Por otro lado, los niveles de ADNIP no fueron constantes durante el periodo del estudio. Los animales con dosis baja tendieron a tener niveles crecientes de ADNIP durante el periodo de dosificación (semanas 0-4), mientras que los animales con dosis alta tendieron a tener niveles decrecientes de ADNIP durante el mismo periodo. El ajuste de una línea recta a las respuestas semanales de cada animal dio una diferencia significativa en la pendiente de estas líneas, debido o bien a la dosis o bien al nivel plasmático del fármaco. Los niveles plasmáticos del fármaco también son bastante variables: los animales con los menores niveles plasmáticos en su grupo de dosis tuvieron niveles plasmáticos inferiores que los animales con los niveles plasmáticos superiores del siguiente grupo de dosis inferior. No hubo diferencias entre las respuestas de los machos y las hembras en ninguna de las medidas.

Niveles plasmáticos

No hubo pautas claras en los cambios en los niveles plasmáticos de N-nonil-DNJ que pudieran relacionarse con la semana de dosificación o el tiempo desde la dosis anterior. Dado que los niveles plasmáticos en un animal parecieron ser razonablemente sistemáticos durante la dosificación, se utilizó el nivel plasmático medio para cada animal para la posterior modelización. Se representan gráficamente los niveles plasmáticos para cada semana del periodo de dosificación para cada animal frente a la dosis (se añade una pequeña cantidad de ruido aleatorio al nivel de dosis de modo que puedan distinguirse puntos que se encontrarían unos encima de otros en la representación gráfica) (figura 2).

ADN de VHB

Los niveles de ADN de VHB total fueron esencialmente constantes con el tiempo en cada animal (datos no mostrados). Hubo un débil indicio de relación dosis-respuesta con niveles decrecientes de virus, con niveles crecientes de fármaco, excepto porque tres animales en la dosis superior tuvieron niveles de virus muy altos. No es posible concluir que exista alguna relación entre la dosis de N-nonil-DNJ y el ADN de VHB total. Es posible que existan dos poblaciones de animales, los que responden (tales como el animal r) y los que no responden (animales i, m y d) pero se requerirían más datos para permitir una conclusión firme sobre este punto.

ADN de VHB inmunoprecipitado

Existió una variación sustancial en el ensayo de ADNIP, tanto entre ejecuciones del ensayo como en las ejecuciones del ensayo (datos no mostrados). Aún así, fue posible observar y modelar una pendiente durante las semanas 0-4, que es generalmente creciente para los animales con dosis baja y decreciente para los animales con dosis alta. Este cambio en la pendiente fue estadísticamente significativo ($p < 0,005$).

Antes de ajustar modelos a los datos, se aplicó una transformada logarítmica porque: 1) la variación en ADNIP aumenta con valores de ADNIP crecientes; la transformación logarítmica facilita valores con una variación casi constante, y 2) se espera que los efectos farmacológicos aparecerán como un multiplicador constante del nivel de ADNIP. Dado que existen valores cero de ADNIP, se añadió un valor pequeño (aproximadamente $\frac{1}{2}$ del valor más pequeño distinto de cero) a todos los valores antes de la transformada logarítmica.

Se utilizaron dos enfoques para modelar los cambios en la pendiente con respecto a la semana con la dosis de N-nonil-DNJ: un enfoque de modelización lineal y un modelo no lineal. Ambos enfoques suponen que la tasa (lineal) de cambio del log de la medida de (ADNIP) durante el periodo de dosificación es la medida “correcta” para reflejar el efecto del fármaco sobre el virus. Ambos enfoques se ajustan en fases, y la primera fase es común a ambos enfoques.

En primer lugar, se ajusta un modelo de regresión de línea recta simple utilizando las semanas 0-4 para predecir el log (ADNIP + 10) por separado para cada animal mediante combinación de ejecuciones. En la segunda fase, la variable respuesta es la pendiente ajustada en la primera fase.

Para el enfoque lineal, se ajusta un modelo con la pendiente con respecto a la semana como la respuesta, en el que la ejecución se considera un bloque, la dosis tiene un efecto significativo (casi todo este efecto se debe a una pendiente con respecto a la dosis) y el error relevante para probar el efecto de la dosis es la variación entre los animales tratados de igual manera (tras el ajuste para las ejecuciones como bloques). Esto es similar a utilizar los datos de calibración en cada ejecución para ajustar en primer lugar los datos de cada ejecución a una concentración de ADN de virus común; la diferencia es que en el presente documento se utilizan los datos de las marmotas para el ajuste de la ejecución en lugar de solamente los datos de calibración.

Para el enfoque no lineal, se ajusta un modelo logístico de cuatro parámetros con la pendiente con respecto a la semana como respuesta y la dosis como predictor. De nuevo, la ejecución se considera como un bloque, pero dado que ninguna ejecución tiene todas las semanas, no es posible reflejar completamente el bloqueo en el enfoque no lineal. Aún así, el modelo no lineal produce una CE50 de 7,88 mg/kg/dosis BID. La pendiente máxima promedio observada fue de 2,71 log(ADNIP μ g/ml) adicionales/semana o un aumento de aproximadamente el 150%/semana, la pendiente mínima observada con N-nonil-DNJ es 0,31 log(ADNIP μ g/ml/semana) inferior o aproximadamente una disminución de aproximadamente el 25%/semana. En la figura 3, se muestran todos de las pendientes, el modelo ajustado, las estimaciones de los parámetros del modelo y los errores estándar aproximados para estos parámetros. Los datos indican una dosis de monoterapia eficaz aproximada de N-nonil-DNJ en marmotas de aproximadamente 16 mg/kg/día. Ya sea en marmotas o en seres humanos, la dosis eficaz de tanto la N-alquil-DNJ como el agente antiviral de nucleósido o nucleótido administrado en combinación con ella, puede administrarse en dos subdosis diarias iguales (es decir, BID).

Las figuras 2 y 3 muestran letras para indicar animales. La tabla 4 muestra dos de los códigos para los animales, el sexo y la dosis.

TABLA 4

Códigos para los animales, sexo y dosis

Número de animal	Código de letra	Sexo	Dosis
F95343	b	H	0
M96364	n	M	0
F96304	k	H	0
F96301	j	H	0
M96285	h	M	6,25
F96283	g	H	6,25
F96391	o	H	6,25
M96305	l	M	6,26
F96271	f	H	12,5
M96256	c	M	12,5
M96404	s	M	12,5
F96392	p	H	12,5
F96163	c	H	25
M96414	t	M	25
F96393	q	H	25
M95322	a	M	25
M96286	i	M	50
F96231	d	H	50
F96402	r	H	50
M96363	m	M	50

Ejemplo 6

Estudio antiviral para probar la actividad de N-nonil-DNJ en combinación con 3TC en un modelo de marmota de infección por el virus de la hepatitis B

Puede evaluarse la actividad combinada de N-nonil-DNJ y el análogo de nucleósido 3TC utilizando el modelo de marmota de infección por el virus de la hepatitis B. Pueden utilizarse veintiocho marmotas con infección por el virus de la hepatitis de marmota (VHM) persistente. Los grupos de marmotas pueden tratarse por vía oral con 3TC solo (s.i.d.) con N-nonil-DNJ sola (b.i.d.) o con combinaciones de los dos fármacos. Puede evaluarse la actividad antiviral de los fármacos individuales y sus combinaciones midiendo el ADN de VHM sérico durante el tratamiento, y comparando los resultados de los grupos tratados con los controles tratados con placebo.

Pueden utilizarse veintiocho marmotas con infección por VHM persistente establecida, todas las cuales se infectaron de manera experimental con VHM durante la primera semana de vida. Todas pueden ser positivas para el AgsHM en el momento en que se inicia el estudio.

Puede utilizarse un total de ocho grupos experimentales. Las marmotas en cada grupo pueden estratificarse basándose en el sexo, peso corporal y edad. Puede administrarse 3TC por vía oral como una suspensión acuosa de Epivir (Glaxo-Wellcome) comprimidos una vez al día. También puede administrarse N-nonil-DNJ por vía oral en disolución acuosa, en dos dosis divididas. El tratamiento con ambos fármacos puede estar seguido por la administración de 4 a 5 ml de dieta líquida para marmotas semisintética para garantizar la ingestión completa de los fármacos.

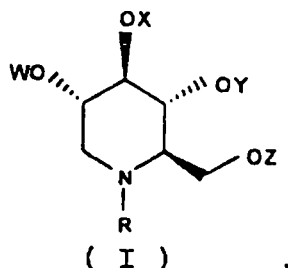
Los grupos experimentales pueden ser tal como sigue:

ID del grupo	Nº	3TC (mg/kg/día)	N-nonil-DNJ (mg/kg/día)
1	4	0,0	0,0
2	3	3,0	0,0
3	3	9,0	0,0
4	3	0,0	4,0
5	3	0,0	12,0
6	4	1,5	2,0
7	4	4,5	6,0
8	4	9,0	12,0

Las marmotas pueden anestesiarse (ketamina 50 mg/kg, zilazina 5 mg/kg), pesarse, y obtenerse muestras de sangre antes del tratamiento inicial, a intervalos semanales durante el periodo de tratamiento de seis semanas, y a las 1, 2 y 4 semanas tras el tratamiento. Puede recogerse el suero y dividirse en alícuotas. Puede utilizarse una alícuota para el análisis del ADN de VHM mediante hibridación de transferencia de puntos y para determinar AgsHM mediante ELISA. Pueden obtenerse los hemogramas completos y los perfiles bioquímicos clínicos antes del tratamiento y al final del tratamiento. Puede mantenerse una segunda alícuota como muestra de archivo. Pueden utilizarse otras alícuotas de suero para análisis del fármaco y análisis del ADN de VHM especiales.

REIVINDICACIONES

1. Uso de una composición antiviral que consiste esencialmente en una cantidad eficaz antiviral de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C₃ a C₂₀ en la cadena principal, alcoxilalquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo, y en el que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcanoílo, aroílo y trifluoroalcanoílo,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero.

2. Uso según la reivindicación 1, en el que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, y W, X, Y y Z son cada uno hidrógeno.

3. Uso según la reivindicación 2, en el que R es nonilo.

4. Uso según la reivindicación 1, en el que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, y W, X, Y y Z son cada uno alcanoílo.

5. Uso según la reivindicación 4, en el que R es nonilo.

6. Uso según la reivindicación 5, en el que dicho alcanoílo es butanoílo.

7. Uso según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se selecciona del grupo que consiste en:

N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

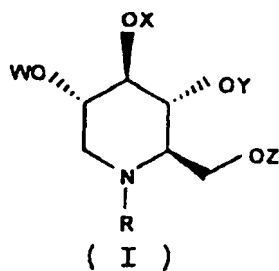
- N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 5 Tetrabutirato de N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 10 Tetrabutirato de N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 15 Tetrabutirato de N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 20 Tetrabutirato de N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 25 Tetrabutirato de N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 30 Tetrabutirato de N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 35 N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 40 N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 45 N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 50 N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 55 N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 60 N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- 65 N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
- Tetrabutirato de N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

Tetrabutirato de N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 5 Tetrabutirato de N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 10 Tetrabutirato de N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 15 Tetrabutirato de N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 20 Tetrabutirato de N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 25 Tetrabutirato de N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 30 Tetrabutirato de N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 35 N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetraacetato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 40 N-(3-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(9-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 45 N-(7-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetraacetato de N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol: y
 50 N-(7,10,13-trioxa-n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

8. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canfor-sulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

9. Uso de una composición antiviral que contiene una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



sustancialmente exclusivo de la administración de cualquier agente antiviral que comprende un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador o un inmunoestimulante,

en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C_3 a C_{20} en la cadena principal, alcoxialquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo, y en el que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcanoílo, aroílo y trifluoroalcanoílo,

para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero.

10. Uso según la reivindicación 9, en el que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , y W, X, Y y Z son cada uno hidrógeno.

11. Uso según la reivindicación 10, en el que R es nonilo.

12. Uso según la reivindicación 9, en el que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , y W, X, Y y Z son cada uno alcanoílo.

13. Uso según la reivindicación 12, en el que R es nonilo.

14. Uso según la reivindicación 13, en el que dicho alcanoílo es butanoílo.

15. Uso según la reivindicación 9, en el que dicho compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se selecciona del grupo que consiste en:

N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

Tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 5 Tetrabutirato de N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 10 Tetrabutirato de N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 15 Tetrabutirato de N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 20 Tetrabutirato de N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 25 N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 30 N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 35 N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 40 N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 45 N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 50 N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 55 N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 60 Tetrabutirato de N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 65 Tetrabutirato de N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;
 Tetrabutirato de N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetraacetato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(3-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(9-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(7-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

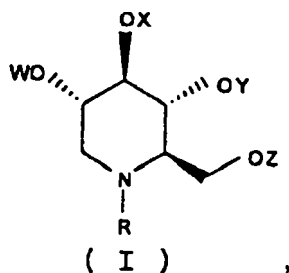
Tetraacetato de N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

N-(3-oxa-n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol: y

N-(7,10,13-trioxa-n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

16. Uso según la reivindicación 9, en el que dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

17. Composición antiviral que consiste esencialmente en una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C_3 a C_{20} en la cadena principal, alcoialquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo, y en el que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alcanoílo, aroílo y trifluoroalcanoílo; y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

18. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C_7 a C_{20} , y W, X, Y y Z son cada uno butanoílo.

19. Composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que R es nonilo.

20. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicho compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se selecciona del grupo que consiste en:

Tetrabutirato de N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

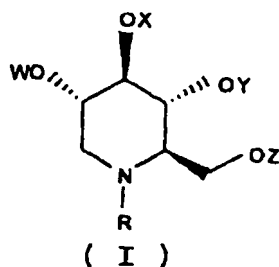
5 Tetrabutirato de N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol; y

10 Tetrabutirato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

21. Composición farmacéutica según la reivindicación 17, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

22. Composición farmacéutica que contiene una cantidad antiviral eficaz de al menos un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



35 sustancialmente exclusivo de cualquier agente antiviral que comprende un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador o un inmunoestimulante,

en el que R se selecciona del grupo que consiste en alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, alquilo de cadena ramificada que tiene una longitud de cadena de C₃ a C₂₀ en la cadena principal, alcoialquilo, arilalquilo y cicloalquilalquilo, y en el que W, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en butanoílo, aroílo y trifluoroalcanoílo; y

un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

23. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que R es alquilo de cadena lineal que tiene una longitud de cadena de C₇ a C₂₀, y W, X, Y y Z son cada uno butanoílo.

24. Composición farmacéutica según la reivindicación 23, en la que R es nonilo.

25. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que dicho compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se selecciona del grupo que consiste en:

Tetrabutirato de N-(n-heptil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-octil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

55 Tetrabutirato de N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

60 Tetrabutirato de N-(n-undecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-dodecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-tridecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

65 Tetrabutirato de N-(n-tetradecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-pentadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

ES 2 272 054 T3

Tetrabutirato de N-(n-hexadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-heptadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

5 Tetrabutirato de N-(n-octadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(n-nonadecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

10 Tetrabutirato de N-(n-eicosil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(2-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(4-etilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

15 Tetrabutirato de N-(5-metilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-propilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

20 Tetrabutirato de N-(1-pentilpentilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-butilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(7-metiloctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

25 Tetrabutirato de N-(8-metilnonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(9-metildecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

30 Tetrabutirato de N-(10-metilundecil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(6-ciclohexilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(4-ciclohexilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

35 Tetrabutirato de N-(2-ciclohexiletil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(1-ciclohexilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

40 Tetrabutirato de N-(1-fenilmetil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

Tetrabutirato de N-(3-(4-metil)-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol;

45 Tetrabutirato de N-(6-fenilhexil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol; y

Tetrabutirato de N-(7-oxa-n-decil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol.

26. Composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que dicha sal farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, mesilato y undecanoato.

FIG.1

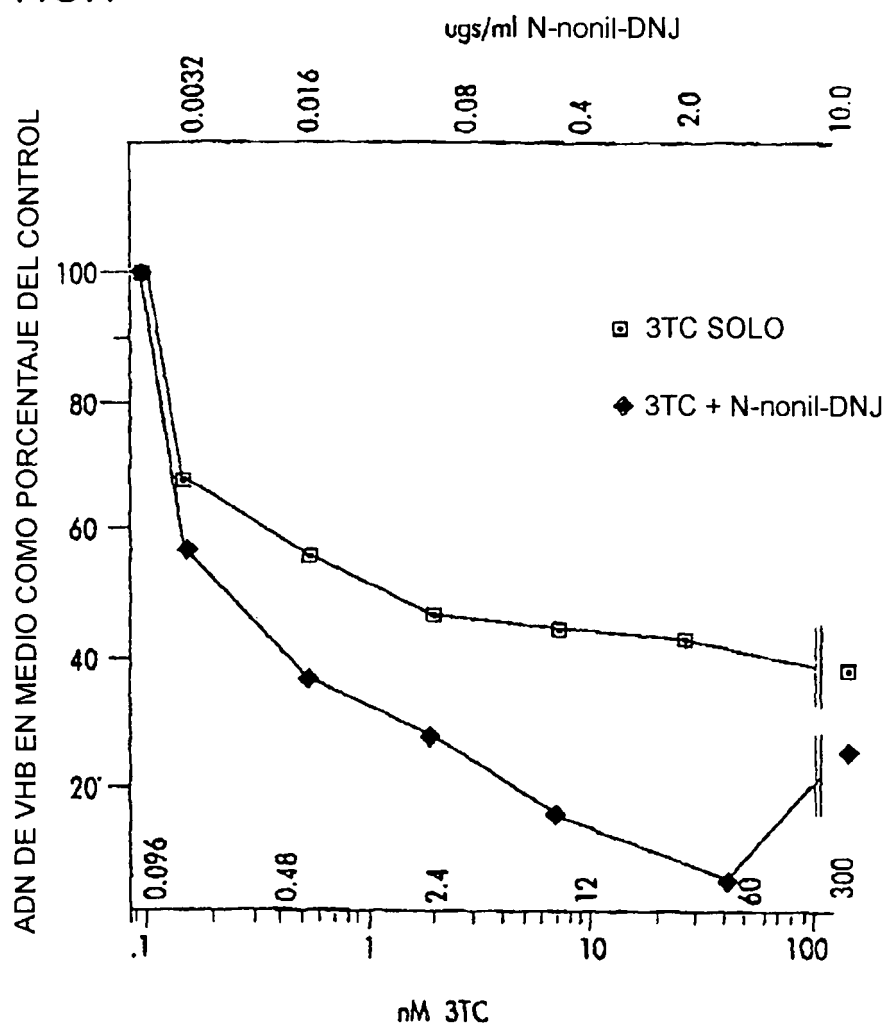


FIG.2

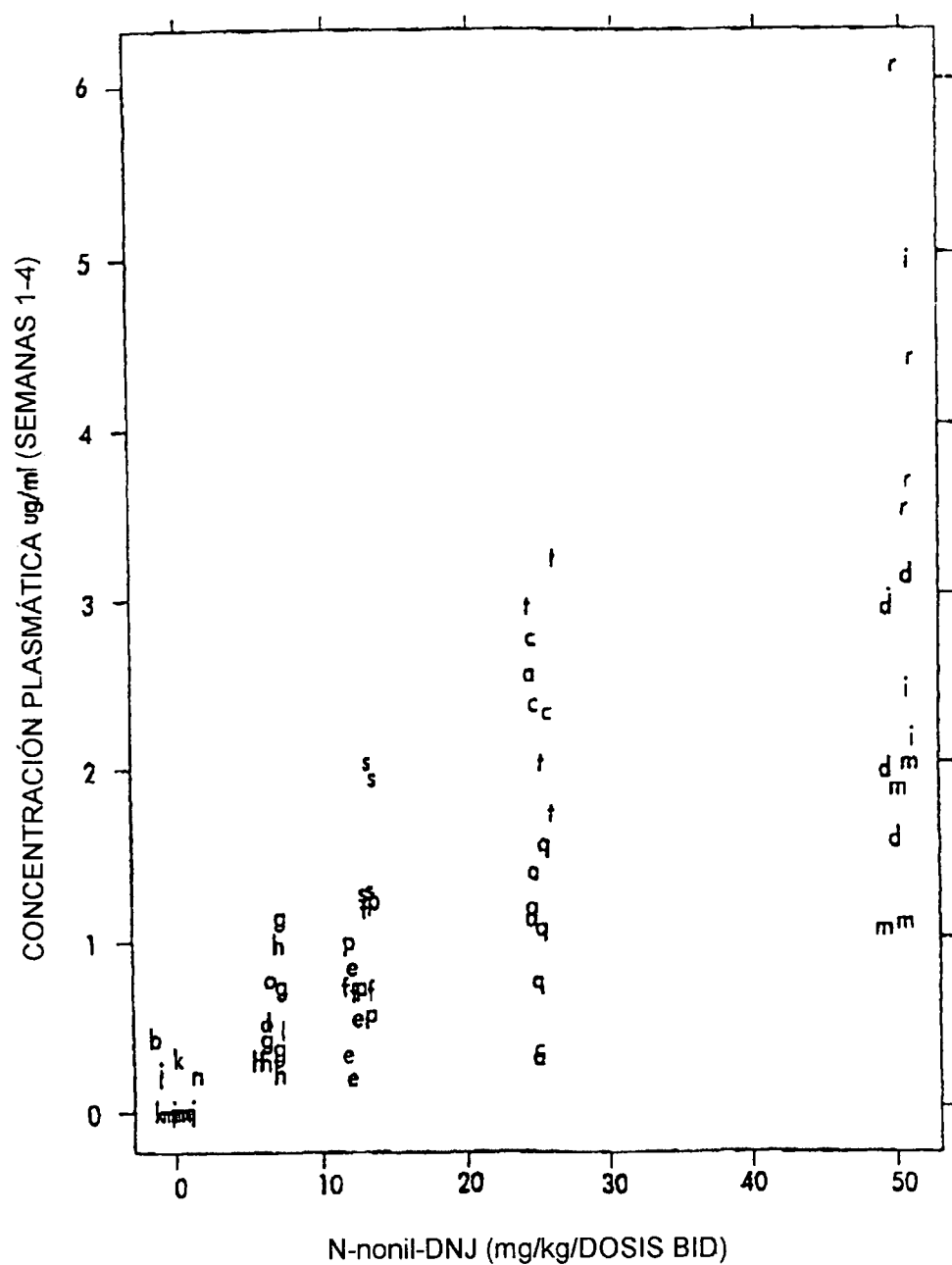


FIG.3

