



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 921**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05027240 .0**
96 Fecha de presentación : **14.02.2000**
97 Número de publicación de la solicitud: **1658846**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.05.2006**

54 Título: **N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5,-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol para tratar infecciones por el virus de la hepatitis.**

30 Prioridad: **12.02.1999 US 119722 P**
12.02.1999 US 119856 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

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: **Carpintero López, Mario**

ES 2 311 921 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

N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol para tratar infecciones por el virus de la hepatitis.

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

La presente invención se refiere a procedimientos y composiciones para tratar infecciones de virus de la hepatitis, especialmente infecciones de virus de la hepatitis, en particular hepatitis B y hepatitis C, en mamíferos, especialmente en seres humanos. Los procedimientos comprenden administrar un compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, en concreto N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, solo o combinado con agentes antivirales nucleosídicos, agentes antivirales nucleotídicos, sus mezclas o, de forma alternativa, combinado con agentes inmunomoduladores/inmunoestimuladores. También se contempla la administración del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol combinado con un agente antiviral de tipo nucleosídico y/o nucleotídico y un agente o agentes inmunomodulador/inmunoestimulador. Las combinaciones de agentes contra el virus de la hepatitis muestran una eficacia inesperada para inhibir la replicación y la secreción de los virus de la hepatitis en células de mamíferos infectadas con estos virus.

20 Antecedentes de la invención

Más de la mitad de las proteínas biológicamente importantes están glucosiladas y esa glucosilación puede variar con la enfermedad. Basándose en esta información, el uso de fármacos para controlar los patrones de glucosilación, glucoformas, cambios o velocidad del cambio tendrá un efecto bioquímico y puede proporcionar un resultado terapéutico beneficioso. El control de los patrones de los azúcares en los glucolípidos y las glucoproteínas así como su síntesis y degradación conlleva efectos fisiológicos básicos en los mamíferos incluidos los seres humanos, animales para la agricultura y animales de compañía. Posiblemente, esto se produce a través de influencias, por ejemplo, en los glucanos con enlaces de N, glucanos con enlaces de O, glucosaminoglucanos, glucoesfingolípidos, glucosfolípidos, lectinas, moléculas de inmunoglobulinas, anticuerpos, glucoproteínas y sus intermedios bioquímicos o productos de conversión. La modificación de la ocupación de los sitios de glucosilación influye sobre la especificidad de los sitios de unión de receptores y enzimas, sobre su selectividad, capacidad, plegamiento de las proteínas, actividad enzimática, cinética y características energéticas. Los sistemas de glucosidasa y glucosiltransferasa son dos mecanismos bioquímicos que se ha sugerido que afectan a dichos sistemas (Dwek, Raymond A, Glycobiology: Toward Understanding the Function of Sugars, Chemical Reviews, 96, 683-720 (1996)).

Otros virus de la hepatitis significativos como agentes de la enfermedad humana incluyen Hepatitis A, Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis Delta, Hepatitis E, Hepatitis F, y Hepatitis G (Coates, J. A. V., y cols., Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(8): 747-756). También está aumentando la infección de hepatitis C y son necesarios tratamientos eficaces. Además, hay virus de la hepatitis animales que son específicos de especie, pero sirven como modelos excelentes para la enfermedad humana. Estos incluyen, por ejemplo, los que afectan a los patos, marmotas, ganado vacuno y ratones.

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

1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (también conocido como 1-desoxinojirimicina, DNJ) y sus derivados de N-alquilo (en conjunto, "iminoazúcares") son inhibidores conocidos de las enzimas que procesan oligosacáridos con enlaces de N alfa glucosidasa I y II (Saunier y cols., J. Biol. Chem. (1982) 257: 14155-14161 (1982); Elbein, Ann. Rev. Biochem. (1987) 56: 497-534). Como análogos de la glucosa, también tienen el potencial de inhibir el transporte de glucosa, las glucosil-transferasas, y/o la síntesis de glicolípidos (Newbrun y cols., Arch. Oral Biol. (1983) 28: 516-536; Wang y cols., Tetrahedron Lett. (1993) 34: 403-406). Su actividad de inhibición de las glucosidasas ha conducido al desarrollo de estos compuestos como agentes contra la hiperglucemia y agentes antivirales. Véase, por ejemplo, la publicación internacional de PCT WO 87/03903 y las patentes de Estados Unidos 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.

Se ha demostrado que los inhibidores de glucosidasa 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 son eficaces en el tratamiento de la infección por Hepatitis B (Publicación internacional de 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). También se ha analizado N-butil-DNJ como agente contra VIH-1 en los pacientes infectados por VIH, y se sabe que se tolera bien. También se ha sugerido otro inhibidor de alfa glucosidasa, desoxinojirimicina (DNJ), como agente antiviral para usar combinado con ácido N-(fosfonoacetil)-L-aspartico (PALA) (documento WO 93/18763). Sin embargo, las combinaciones de derivados de N-sustituido-imino-D-glucitol y otros agentes antivirales para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis no se han descrito ni sugerido anteriormente. A partir de los resultados obtenidos en un modelo animal en marmotas de infección por el virus de la hepatitis, Block y cols. ((1998) Nature Medicine 4(5): 610-614) sugirieron que los inhibidores de glucosidasa tales como N-nonil DNJ, que interfieren con etapas específicas de la ruta de glucosilación con enlaces de N de las glucoproteínas del virus de la hepatitis, pueden ser útiles para dirigir el procesamiento de la glucosilación como intervención terapéutica para el virus de la hepatitis B.

Se han reseñado los compuestos tales como N-butil-DNJ (N-butil-desoxinojirimicina) y N-butil-DGNJ (N-butil-desoxinogalactonojirimicina) como tratamientos de las enfermedades de almacenamiento lisosomal tales como la enfermedad de Tay-Sachs, la enfermedad Gauchers y dolencias relacionadas. Además, se ha reseñado el tratamiento del cólera (documento US 5.399.567) mediante la inhibición de la síntesis de los glucolípidos (documento US 5.472.969).

Se ha reseñado que la inhibición de las enzimas glucosil transferasa o glucosidasa afecta al catabolismo y al metabolismo de los fosfolípidos, esfingolípidos, cerebrósidos, gangliósidos por las células de mamífero o en su interior o interfiere con procedimientos bioquímicos tales como unión a células, penetración de células y/o liberación de las células. En cualquier caso, se necesitan desesperadamente tratamientos para estas enfermedades dado que "con raras excepciones el tratamiento de estas enfermedades, a menudo letales, no es posible hasta la fecha". (Kolter, T y Sandhoff, K, Inhibitors of Glycosphingolipid Biosynthesis, Chemical Society Reviews, 371-381 (1996), documento WO 98/02161.

Se ha reseñado el uso de N-butil-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucosa y otros compuestos de imino-glucosa para el tratamiento de enfermedades provocadas o inducidas por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), citomegalovirus CMV), virus de la hepatitis, virus respiratorio sincitial (RSV) y virus del herpes (HSV).

Agentes antivirales nucleosídicos y nucleotídicos

Los inhibidores de transcriptasa inversa, que incluyen la clase de análogos nucleosídicos y nucleotídicos, se desarrollaron por vez primera para el tratamiento de retrovirus tales como el virus de la inmunodeficiencia humano (VIH), el agente causal del SIDA. Cada vez más, estos compuestos han encontrado uso contra otros virus, que incluyen tanto virus de ARN como de ADN, mediante estrategias de cribado vírico y de modificación química. Los análogos de nucleósidos y nucleótidos ejercen sus actividades antivirales inhibiendo las ADN y ARN polimerasas correspondientes responsables de la síntesis de ADN y ARN, respectivamente. Debido a que los virus contienen formas diferentes de polimerasas, el mismo compuesto nucleosídico/nucleotídico puede presentar un efecto marcadamente diferente contra virus diferentes. Por ejemplo, la lamivudina (3TC) parece ser útil contra la infección por VHB, mientras que la zidovudina (AZT) parece ser de poca utilidad contra el mismo virus (Gish, R.G., y cols., Exp. Opin. Invest. Drugs (1995) 4(2): 95-115).

El AZT es un ejemplo de un análogo nucleosídico/nucleotídico que puede realizar procesos de glucosilación a concentraciones que pueden lograrse clínicamente en lugar de interferir con la replicación del ADN o con la síntesis de proteínas (Yan, J., y cols., J. Biol. Chem., 270, 22836 (1995).

La toxicidad ha sido significativa con algunos antivirales de análogos nucleosídicos. Por ejemplo, las pruebas clínicas sobre el uso del análogo nucleosídico fialuridina (FIAU) para el tratamiento de la hepatitis B crónica se suspendieron recientemente debido a insuficiencia hepática relacionada con el fármaco que provocó la muerte en algunos pacientes. Por consiguiente, todavía existe la necesidad de regímenes de tratamiento más seguros de fármacos para el tratamiento de las infecciones de hepatitis B y de hepatitis (Mutchnick, M. G., y cols., Antiviral Research (1994) 24: 245-257).

Inmunomoduladores e inmunoestimuladores

Se han usado inmunomoduladores/inmunoestimuladores tales como interferón alfa y otras citocinas para el tratamiento de la infección por VHB con resultados prometedores. Desafortunadamente, las tasas de respuesta son más bajas de lo que cabría desear. El tratamiento con interferones está actualmente autorizado por la FDA para el tratamiento de la Hepatitis B. Actualmente se están investigando otros fármacos que afectan al sistema inmunitario. Estos incluyen péptidos tóxicos para usar en el tratamiento de la hepatitis B crónica (CHB), isoprinosina, esteroides, derivados de salicilaldehído que forman bases de Schiff tales como Tucaresol, levamisol, y similares (Gish, R. G., y cols., Exp. Opin. Invest. Drugs (1995) 4(2):95-115; Coates, J.A.V., y cols., Exp. Opin. Ther. Patents (1995) 5(8): 747-765).

Sumario de la invención

Tal y como se ha indicado anteriormente, el uso del compuesto de sustituido-imino-D-glucitol y sus derivados que se describen en el presente documento solos, o combinados con otros compuestos contra el virus de la hepatitis nunca se ha sugerido ni descrito, hasta donde sabe el inventor. El uso de dos o más agentes antivirales para proporcionar una terapia mejorada para el tratamiento de infecciones por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C es deseable debido a la morbilidad y a la mortalidad de la enfermedad. La politerapia también es deseable dado que puede reducir la toxicidad en los pacientes ya que permite al médico administrar dosis menores de uno o más de los fármacos que se administran a un paciente. La politerapia también puede ayudar a prevenir el desarrollo de la resistencia a fármacos en los pacientes (Wiltink, E. H. H., Pharmaceutish Weekblads Scientific Edition (1992) 14(4A): 268-274). El resultado de una configuración con eficacia mejorada combinada con una carencia relativa de toxicidad y del desarrollo de resistencia proporcionaría un perfil de tratamiento con fármacos muy mejorado.

Los compuestos de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol descritos en el presente documento son eficaces para tratar infecciones por el virus de la hepatitis. El uso de estos compuestos combinados con compuestos antivirales nucleosídicos o nucleotídicos, o sus combinaciones, y/o inmunomoduladores/inmunoestimuladores, es especialmente eficaz contra los virus de la hepatitis.

ES 2 311 921 T3

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención proporciona el uso de N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero.

5 En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición antiviral constituida esencialmente por una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una composición antiviral que contiene una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol definido anteriormente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, excluyendo sustancialmente la administración de cualquier agente antiviral que comprende un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador, o un inmunoestimulador.

15 En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que consiste esencialmente en administrar a dicho mamífero una composición antiviral que comprende una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente. En este procedimiento, la composición antiviral puede estar constituida esencialmente por una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero una primera cantidad del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una segunda cantidad de un compuesto antiviral que se selecciona a partir del grupo constituido por un compuesto antiviral nucleosídico, un compuesto antiviral nucleotídico, un inmunomodulador, un inmunoestimulador, y sus mezclas, en el que dichas primera segunda cantidades de dichos compuestos juntas comprenden una cantidad eficaz de dichos compuestos contra el virus de la hepatitis.

25 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de tratar una infección por el virus de la hepatitis en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y de aproximadamente 0,1 mg/persona/día a aproximadamente 500 mg/persona/día de un compuesto que se selecciona a partir del grupo constituido por un compuesto antiviral nucleosídico, un compuesto antiviral nucleotídico, y una mezcla de los mismos.

30 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, constituida esencialmente por una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol definido anteriormente, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que contiene una cantidad eficaz como antiviral del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como anteriormente, excluyendo sustancialmente cualquier agente antiviral que comprende un nucleósido, un nucleótido, un inmunomodulador, o un inmunoestimulador y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

40 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición, que comprende el compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, como anteriormente, y un compuesto antiviral que se selecciona a partir del grupo constituido por un compuesto antiviral nucleosídico, un compuesto antiviral nucleotídico, un inmunomodulador, un inmunoestimulador, y sus mezclas.

45 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende una primera cantidad del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, como anteriormente, una segunda cantidad de un compuesto antiviral que se selecciona a partir del grupo constituido por un compuesto antiviral nucleosídico, un compuesto antiviral nucleotídico, un inmunomodulador, y inmunoestimulador, y sus mezclas, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, en el que dichas primera y segunda cantidades de dichos compuestos juntas comprenden una cantidad eficaz como antiviral de dichos compuestos.

50 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para tratar una infección por el virus de la hepatitis B en un mamífero, que comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, como anteriormente, y de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg de un compuesto que se selecciona a partir del grupo constituido por un compuesto antiviral nucleosídico, un nucleótido antiviral, y sus mezclas, y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, los nucleósidos y nucleótidos y análogos tales como AZT que inhiben el procesamiento de los azúcares además o en lugar de interferir con el ADN o el ARN son de interés especial para usar en politerapia con los iminoazúcares de esta invención y para usar en formulaciones farmacéuticas con los iminoazúcares que se describen en el presente documento. Los presentes inventores pretenden que los compuestos tales como AZT son útiles combinados con los iminoazúcares que se describen en el presente documento para el tratamiento de enfermedades descritas con respecto a los diversos aspectos de esta invención.

Cada uno de los procedimientos que se describen anteriormente en el presente documento es eficaz para tratar diversas formas de hepatitis infecciosa. Las formas de la hepatitis que pueden tratarse mediante la administración de los iminoazúcares descritos anteriormente incluyen hepatitis B, hepatitis C, hepatitis delta, hepatitis E, hepatitis F y hepatitis G. Los procedimientos que se detallan más adelante en el presente documento, son particularmente adecuados y preferidos para el tratamiento de la hepatitis B y la hepatitis C.

En otro aspecto, la presente invención proporciona intermedios útiles para la preparación de los compuestos de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o de una sal de los mismos usados solos o combinados en el tratamiento de la infección por Hepatitis B.

También se proporciona una sal, que comprende una cantidad eficaz contra la hepatitis del compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol que se describe anteriormente, y un nucleósido o un nucleótido que tienen un resto ácido.

El alcance adicional de la presente invención será obvio a partir de la descripción detallada y los dibujos que se proporcionan más adelante. Sin embargo, debería entenderse que la siguiente descripción detallada y los ejemplos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se aportan únicamente a modo de ilustración dado que diversos cambios y modificaciones de la invención serán obvios para los expertos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Los anteriores y otros objetos, características y ventajas de la presente invención se entenderán mejor a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con los dibujos que se acompañan, todos los cuales se aportan únicamente a modo de ilustración, y no limitan la presente invención, en la que:

La Figura 1 muestra la actividad contra el virus de la hepatitis B de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidin-5'-trifosfato (3TC) solo y combinado con N-nonil-DNJ *in vitro*.

La Figura 2 muestra la concentración en plasma de N-nonil-DNJ comparada con la dosis de N-nonil-DNJ para cada animal del Ejemplo 5, a partir de las muestras tomadas durante la administración. Los animales se indican mediante letras únicas, y se ha añadido una pequeña cantidad de ruido aleatorio al valor de la dosis de forma que puedan distinguirse los valores superpuestos.

La Figura 3 muestra la pendiente de Log(IPADN + 10) de la semana en función de la dosis. Se usa una letra distinta para cada animal. La línea ajustada es de un modelo logístico de cuatro parámetros. Los parámetros de la curva ajustada y sus errores típicos aproximados se muestran en la gráfica.

Descripción detallada de la invención

La siguiente descripción detallada se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica a practicar la presente invención. A pesar de eso, esta descripción detallada no debería interpretarse como que limita de forma indebida la presente invención ya que las personas de experiencia ordinaria en la técnica pueden practicar modificaciones y variaciones en las realizaciones que se describen en el presente documento.

Se ha descubierto que el uso de compuestos de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imina-D-glucitol es eficaz cuando dichos compuestos se usan solo para tratar infecciones por el virus de la hepatitis. Además se ha descubierto que las combinaciones de los compuestos de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con compuestos nucleosídicos o nucleotídicos, y/o inmunomoduladores/inmunoestimuladores contra el virus de la hepatitis son también eficaces para este fin.

La presente invención así se refiere a composiciones farmacéuticas y procedimientos de tratar infecciones por el virus de la hepatitis, especialmente infecciones por los virus de la hepatitis B y C, en seres humanos, otros mamíferos, y células usando un compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, en concreto N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, solo o combinado con un antiviral nucleosídico, un antiviral nucleotídico, sus mezclas, y/o un agente inmunomodulador o inmunoestimulador. El compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol tiene un átomo de nitrógeno básico y puede usarse en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los nucleósidos y nucleótidos de utilidad en la presente invención son heterociclos de purinas o pirimidinas sustituidos, sustituidos además con R¹ en las Fórmulas 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 e inmunoestimuladores de utilidad en la presente invención incluyen los que estimulan la respuesta inmunitaria para controlar o eliminar virus u otros agentes infecciosos.

Los ejemplos no limitantes de dichos agentes inmunomoduladores e inmunoestimuladores incluyen citocinas, agonistas peptídicos, esteroides, y fármacos clásicos tales como tetramisol (levamisol). Las combinaciones de fármacos de esta invención pueden proporcionarse a una célula o células, o a un paciente humano u otro mamífero, ya sea en formulaciones separadas farmacéuticamente aceptables administradas de forma simultánea o secuencial, formulaciones que contienen más de un agente terapéutico, o mediante un surtido de formulaciones de agente único y agentes múltiples. Independientemente de cómo se administren, estas combinaciones de fármacos forman una cantidad eficaz contra el virus de la hepatitis de los componentes.

Tal como se usa 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 que es eficaz cuando se usa sola para tratar la infección por el virus de la hepatitis, o una cantidad combinada de un N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y otro agente antiviral que es eficaz en dicho tratamiento. Las cantidades combinadas de agente antiviral pueden proporcionarse mediante combinaciones de: (1) un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o bien con un antiviral nucleosídico, un antiviral nucleotídico, o bien con una mezcla de un antiviral nucleosídico y un antiviral nucleotídico; (2) un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con un agente inmunomodulador/inmunoestimulador (o sus mezclas), o (3) un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con un antiviral nucleosídico, un antiviral nucleotídico, o una mezcla de los mismos, más un agente inmunomodulador/inmunoestimulador (o sus mezclas). La eficacia antiviral de las combinaciones mencionadas anteriormente puede afectar a una variedad de fenómenos diferentes asociados a la replicación y ensamblaje de los virus. Estos pueden incluir, por ejemplo, bloquear la síntesis de ADN del virus de la hepatitis; bloquear la transcripción vírica; bloquear el ensamblaje de viriones; bloquear la liberación o secreción de viriones de las células infectadas; bloquear o alterar la función de las proteínas víricas, incluyendo la función de la(s) proteína(s) de la cápside vírica; y/o la producción de viriones inmaduros o no funcionales por otros motivos. El efecto global es la inhibición de la replicación vírica y la infección de células adicionales, y por lo tanto la inhibición del progreso de la infección en el paciente.

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

Tal como se utiliza en el presente documento, el término “alquilo”, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono inclusive. Alquilo sustituido, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento con respecto las definiciones de arilo y heterociclo. Alquilenilo quiere decir un resto hidrocarburo alifático saturado unido en dos o más posiciones tal como metileno ($-\text{CH}_2-$). Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, -butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, noilo y similares.

El término “alquilo inferior”, solo o combinado, quiere decir alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

La frase “en la cadena principal” quiere decir la cadena contigua o adyacente de átomos de carbono más larga que se inicia en el punto de unión de un grupo a los compuestos de esta invención.

La frase “cadena de átomos lineal” quiere decir la cadena de átomos recta más larga que se selecciona independientemente a partir de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.

El término “hidruro” quiere decir un sustituyente hidrógeno, es decir, $-\text{H}$.

El término “alquenilo”, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces dobles y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. Alquenilo sustituido, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento con respecto las definiciones de arilo y heterociclo. Alquenileno quiere decir un sistema de enlace carbono-carbono doble unido en dos o más posiciones tales como etenileno ($-\text{CH}=\text{CH}-$). Los ejemplos de radicales alquenilo adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares.

El término “alquenilo inferior”, solo o combinado, quiere decir alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono inclusive.

El término “alquinilo”, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más enlaces triples y que contiene preferiblemente de 2 a 20 átomos de carbono. Alquinilo sustituido, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento con respecto las definiciones de arilo y heterociclo. Alquinileno quiere decir un enlace carbono-carbono triple unido en dos posiciones tal como etinileno ($-\text{C}::\text{C}-$). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo (propargilo), butinilo y similares.

El término “alquinilo inferior”, solo o combinado, quiere decir alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono inclusive.

ES 2 311 921 T3

El término “alcoxi”, solo o combinado, quiere decir un radical éter de alquilo en el que el término alquilo es tal como se define anteriormente. Los ejemplos de radicales éter de alquilo adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, etoxietoxi, metoxipropoxietoxi, etoxipentoxietoxietoxi y similares.

El término “cicloalquilo”, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente saturado, en el que cada resto cíclico contiene preferiblemente de 3 a 10 átomos de carbono como miembros del anillo y que opcionalmente pueden ser un sistema de anillos benzo condensados que está opcionalmente sustituido tal como se define en el presente documento con respecto a la definición de arilo. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares.

El término “cicloalquilalquilo” quiere decir un radical alquilo tal como se define anteriormente que está sustituido mediante un radical cicloalquilo tal como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de dichos radicales cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, 1-ciclopentiletilo, 1-ciclohexiletilo, 2-ciclopentiletilo, 2-ciclohexiletilo, ciclobutilpropilo, ciclopentilpropilo, ciclohexilbutilo y similares.

El término “benzo”, solo o combinado, quiere decir el radical divalente $C_6H_4=$ derivado de benceno.

El término “arilo”, solo o combinado, o “ara” o “ar” combinados, quiere decir un radical fenilo o naftilo que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir del grupo constituido por alquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, haloalquilo, haloalquiltio, haloalquilo, carboxi, alcoxicarbonilo, cicloalquilo, heterociclo, alquilcarbonilamino, aminoalcanoilo, amido, aminocarbonilo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilo, ariloxi, alquiloxycarbonilo, arilalquiloxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino sustituido, amino disustituido, aminocarbonilo sustituido, aminocarbonilo disustituido, amido sustituido, amido disustituido, aralcoxicarbonilamino, alquiltio, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquiltio, haloalquilsulfinilo, haloalquilsulfonilo, ariltio, arilsulfinilo, arilsulfonilo, alquilsulfinilamino, alquilsulfonilamino, haloalquilsulfinilamino, haloalquilsulfonilamino, arilsulfinilamino, arilsulfonilamino, heterociclo, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido y similares. Se pretende que incluya tanto sistemas de anillos condensados, tales como naftilo y β -carbolinilo, como sistemas de anillos sustituidos, tales como bifenilo, fenilpiridilo, naftilo y difenilpiperazinilo. Los ejemplos de radicales arilo son fenilo, p-tolilo, 4-metoxifenilo, 4-(terc-butoxi)fenilo, 3-metil-4-metoxifenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-nitrofenilo, 3-aminofenilo, 3-acetamidofenilo, 4-acetamidofenilo, 2-metil-3-acetamidofenilo, 4- CF_3 -fenilo, 2-metil-3-aminofenilo, 4- CF_3O -fenilo, 3-metil-4-aminofenilo, 2-amino-3-metilfenilo, 2,4-dimetil-3-aminofenilo, 4-hidroxifenilo, 3-metil-4-hidroxifenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 3-amino-1-naftilo, 2-metil-3-amino-1-naftilo, 6-amino-2-naftilo, 4,6-dimetoxi-2-naftilo, piperazinilfenilo y similares.

Los términos “aralquilo” y “aralcoxi”, solos o combinados, quieren decir un radical alquilo o alcoxi tal como se ha definido anteriormente en los que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical arilo tal como se ha definido anteriormente. Así, “arilo” incluye sustituyentes tales como bencilo, 2-feniletilo, dibencilmetilo, hidroxifenilmetilo, metilfenilmetilo, y difenilmetilo, y “ariloxi” incluye sustituyentes tales como benciloxi, difenilmetoxi, 4-metoxifenilmetoxi y similares.

El término “aralcoxicarbonilo”, solo o combinado, quiere decir un radical de la fórmula aralquil-O-C(O)- en la que el término “aralquilo” tiene el significado que se le otorga anteriormente. Los ejemplos de un radical aralcoxicarbonilo son benciloxycarbonilo y 4-metoxifenilmetoxycarbonilo.

El término “ariloxi” quiere decir un radical de la fórmula aril-O- en la que el término arilo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

El término “alcanoilo”, solo o combinado, quiere decir un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico, cuyos ejemplos incluyen acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, 4-metilvalerilo, y similares.

El término “alquilcarbonilo” quiere decir alcanoilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” quiere decir un radical acilo de la fórmula cicloalquil-C(O)- en la que el término “cicloalquilo” tiene el significado que se le otorga anteriormente, tal como ciclopropilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, adamantilcarbonilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo, 2-acetamido-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoilo, 1-hidroxil-1,2,3,4-tetrahidro-6-naftoilo y similares.

El término “aralcanoilo” quiere decir un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico sustituido con arilo tal como benzoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinnamoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinnamoilo, 4-aminohidrocinnamoilo, 4-metoxihidrocinnamoilo, y similares. El término “aroilo” quiere decir un radical acilo derivado de un ácido arilcarboxílico, teniendo “arilo” el significado que se le otorga anteriormente. Los ejemplos de dichos radicales aroilo incluyen benzoilo sustituido y no sustituido benzoil o naftoilo tal como benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-carboxibenzoilo, 4-(benciloxycarbonil)benzoilo, 1-naftoilo, 2-naftoilo, 6-carboxi-2-naftoilo, 6-(benciloxycarbonil)-2-naftoilo, 3-benciloxi-2-naftoilo, 3-hidroxil-2-naftoilo, 3-(benciloxiformamido)-2-naftoilo, y similares.

El término “arilcarbonilo” es aroflo.

Cuando los sustituyentes se citan sin calificar la sustitución, se engloba tanto las formas sustituidas como no sustituidas. Cuando un sustituyente se califica como “sustituido”, se pretende específicamente la forma sustituida.

El término “sustituido”, cuando se usa combinado y no se define de otro modo en ese párrafo, quiere decir de uno a cuatro sustituyentes unidos que se seleccionan independientemente a partir del grupo que comprende alquilo, alquilcarbonilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, amino, nitro, ciano, tiol, haloalquilo, carboxi, alcóxicarbonilo, cicloalquilo, heterociclo, alcanoilamino, aminoalcanolilo, amido, aminocarbonilo, arilcarbonilo, arilo, ariloxi, alquiloalcoxycarbonilo, alcoxycarbonilamino, amino sustituido, amino disustituido, aminocarbonilo sustituido, aminocarbonilo disustituido, amido sustituido, amido disustituido, aralcóxicarbonilamino, alquiltio, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, ariltio, arilsulfonilo, arilsulfonilo, heterociclo, sulfonato, ácido sulfónico y sililo trisustituido. El término “sustituido” puede contemplar todavía otros sustituyentes que incluyen los diversos sustituyentes para restos arilo que se describen anteriormente en el presente documento, algunos de los cuales pueden estar sustituidos adecuadamente en carbonos no aromáticos y otros sitios de la molécula.

El término “carbonilo”, solo incluye formilo $\{-(C=O)-H\}$ y combinado es un grupo $-C=O-$.

El término “tiocarbonilo”, solo incluye tioformilo $\{-(C=S)-H\}$ y combinado es un grupo $-C=S-$.

El término “oxi” quiere decir un grupo $-O-$.

El término “carboxi” es $-COOH$ o el anión “carboxilato” correspondiente tal como en una sal del ácido carboxílico.

El término “heterociclo”, solo o combinado, quiere decir un radical heterociclo monocíclico, bicíclico o tricíclico saturado o parcialmente insaturado que contiene al menos uno, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente 1 a 2, miembros del anillo de átomo de nitrógeno, oxígeno o azufre y que tiene preferiblemente de 3 a 8 miembros en el anillo en cada anillo, más preferiblemente 3 a 7 miembros en el anillo en cada anillo y lo más preferiblemente 5 a 6 miembros en el anillo en cada anillo. “Heterociclo” se pretende que incluya sulfonas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros del anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillo carbocíclico condensado y benzo condensado. Dichos radicales heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos en al menos uno, preferiblemente de 1 a 4, más preferiblemente de 1 a 2, átomos de carbono por halógeno, alquilo, alcoxi, hidroxilo, oxo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, amidino, N-alquilamidino, alcóxicarbonilamino, alquilsulfonilamino y similares, y/o en un átomo de nitrógeno secundario (es decir, $-NH-$) por hidroxilo, alquilo, aralcóxicarbonilo, alcanoilo, heteroaralquilo, fenilo o fenilalquilo, y/o en un átomo de nitrógeno terciario (es decir, $=N-$) por óxido.

El término “heterocicloalquilo” quiere decir un radical alquilo tal como se ha definido anteriormente en el que al menos un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical heterociclo tal como se ha definido anteriormente, tal como pirrolidinilmetilo, tetrahidrotienilmetilo, piridilmetilo y similares.

El término “heteroarilo”, solo o combinado, quiere decir un radical heterociclo aromático tal como se ha definido anteriormente, que está opcionalmente sustituido tal como se ha definido anteriormente con respecto a las definiciones de arilo y heterociclo. Los ejemplos de dichos grupos heterociclo y heteroarilo son pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo (por ejemplo, imidazol-4-ilo, 1-benciloxycarbonilimidazol-4-ilo, etc.), pirazolilo, piridilo, (por ejemplo, 2-(1-piperidinil)piridilo y 2-(4-bencilpiperazin-1-il-1-piridinilo, etc.), pirazinilo, pirimidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, tetrahidrotienilo y sus derivados sulfóxido y sulfona, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolilo (por ejemplo, 2-indolilo, etc.), quinolinilo, (por ejemplo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 1-oxido-2-quinolinilo, etc.), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, etc.), tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-quinolilo, etc.), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1-oxo-isoquinolinilo, etc.), quinoxalinilo, β -carbolinilo, 2-benzofurancarbolinilo, 1,2,4- o 5-bencimidazolilo, metilendioxifen-4-ilo, metilendioxifen-5-ilo, etilendioxifenilo, benzotazolilo, benzopiranilo, benzofurilo, 2,3-dihidrobencofurilo, benzoxazolilo, tiofenilo y similares.

El término “cicloalquilalcoxycarbonilo” quiere decir un grupo acilo derivado de un ácido cicloalquilalcoxycarboxílico de la fórmula cicloalquilalquil-O-COOH, en la que cicloalquilalquilo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

El término “ariloxialcanoilo” quiere decir un radical acilo de la fórmula aril-O-alcanoilo, en el que arilo y alcanoilo tienen el significado que se les otorga anteriormente.

El término “heterocicloalcoxycarbonilo” quiere decir un grupo acilo derivado de un heterocicloalquil-O-COOH, en el que heterocicloalquilo es tal como se ha definido anteriormente.

El término “heterocicloalcanoilo” es un radical acilo derivado de un ácido heterocicloalquilcarboxílico, en el que heterociclo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

El término “heterocicloalcanoilo” es un radical acilo derivado de un ácido heterocicloalquilcarboxílico, en el que heterociclo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

ES 2 311 921 T3

El término “heterocicloalcoxycarbonilo” quiere decir un radical acilo derivado de un heterocicloalquil-O-COOH, en el que heterociclo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

El término “heteroariloxycarbonilo” quiere decir un radical acilo derivado de un ácido carboxílico representado por heteroaril-O-COOH, en el que heteroarilo tiene el significado que se le otorga anteriormente.

El término “sililo trisustituido”, solo o combinado, quiere decir un grupo de silicio sustituido en sus tres valencias libres con los grupos que se enumeran en el presente documento en la definición de amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares. Los términos “sulfonato”, “ácido sulfónico” y “sulfónico”, solo o combinado, quieren decir el grupo $\text{-SO}_3\text{H}$ y su anión en forma del ácido sulfónico se usa en la formación de sales.

El término “aminocarbonilo” solo o combinado, quiere decir un grupo carbonilo sustituido con amino (carbamoilo) en el que el grupo amino puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario que contiene sustituyentes que se seleccionan a partir de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

El término “amido”, solo o combinado, quiere decir el producto de la combinación de un ácido carboxílico con una amina tal como se define en el presente documento.

El término “amino”, solo o combinado, quiere decir un grupo -N= en el que el grupo amino puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario que contiene sustituyentes que se seleccionan a partir de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares. El amino primario tiene dos valencias libres como hidrógeno, es decir, -NH_2 . El amino secundario, que también es amino monosustituido o N-sustituido, tiene una valencia libre sustituida como anteriormente. El amino terciario, que también es amino disustituido o amino N,N-disustituido, tiene dos valencias libres sustituidas como anteriormente. Por ejemplo, -NH_2 es amino no sustituido, $\text{-N(H)(CH}_3\text{)}$ es amino monosustituido (N-metilamino) y $\text{-N(CH}_3\text{)(CH}_2\text{-fenilo)}$ es amino disustituido (N-metil-N-bencilamino).

El término “aminoalcanilo” quiere decir un grupo acilo derivado de un ácido alquilcarboxílico en el que el grupo amino puede ser un grupo amino primario, secundario o terciario que contiene sustituyentes que se seleccionan a partir de radicales alquilo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo y similares.

El término “halógeno” quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo.

El término “haloalquilo”, solo o combinado, quiere decir un radical alquilo que tiene el significado que se ha definido anteriormente, en el que uno o más hidrógenos son reemplazados por un halógeno. Haloalquilenos quiere decir un grupo halohidrocarbilo unido en dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno ($\text{-CF}_2\text{-}$), clorometileno (-CHCl-) y similares. Los ejemplos de dichos radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, perfluorodecilo y similares.

El término “haloalquilo inferior”, solo o combinado, quiere decir haloalquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono inclusive.

Los términos “tia” y “tio”, solos o combinados, quieren decir un grupo -S- o un éter, en el que el oxígeno es reemplazado por un azufre. Se incluyen los derivados oxidados de la función tio. Los ejemplos incluyen grupos alquiltia tales como metiltia y productos de oxidación tales como los derivados sulfóxido [-(S-O)-] y sulfona [$\text{-(S-O}_2\text{)-}$].

El término “tiol” quiere decir un grupo -SH .

El término “grupo saliente” (L o W) generalmente se refiere a grupos fácilmente desplazables mediante un nucleófilo, tal como una amina, un tiol o un nucleófilo de alcohol. Dichos grupos salientes son notorios en la técnica. Los ejemplos de dichos grupos salientes incluyen, pero sin limitación, N-hidroxisuccinimida, N-hidroxibenzotriazol, haluros, triflatos, tosيلات y similares. Los grupos salientes preferidos se indican en el presente documento donde sea apropiado.

Las definiciones anteriores se aplican excepto cuando se especifican excepciones. Por ejemplo, monohaloalquilo quiere decir específicamente un grupo alquilo con un sustituyente halógeno.

Los compuestos que se describen en el presente documento son los que se espera que sean lo suficientemente estables como para usarse tal y como se presentan en el presente documento o para usar en la preparación de los materiales que se muestran en el presente documento. Esto incluye específicamente intermedios temporales o transitorios en reacciones químicas y compuestos que pueden existir en diferentes formas dependiendo de su entorno. Es notorio en la técnica que la estabilidad se define parcialmente según el uso. Como ilustración, los aldehídos pueden ser hidratados cuando están en un sistema acuoso, pero no hidratados cuando están en un sistema no acuoso y pueden usarse diversos solvatos en las composiciones farmacéuticas en lugar de un compuesto anhidro. El fármaco cloral es un material en el que el soporífero se administra convenientemente en forma hidratada (cloral hidratado) mientras que la forma anhidra (tricloroacetaldehído) se usa convenientemente (o se prepara *in situ*) como reactivo o sustrato en reacciones de síntesis tales como reacciones de Wittig.

ES 2 311 921 T3

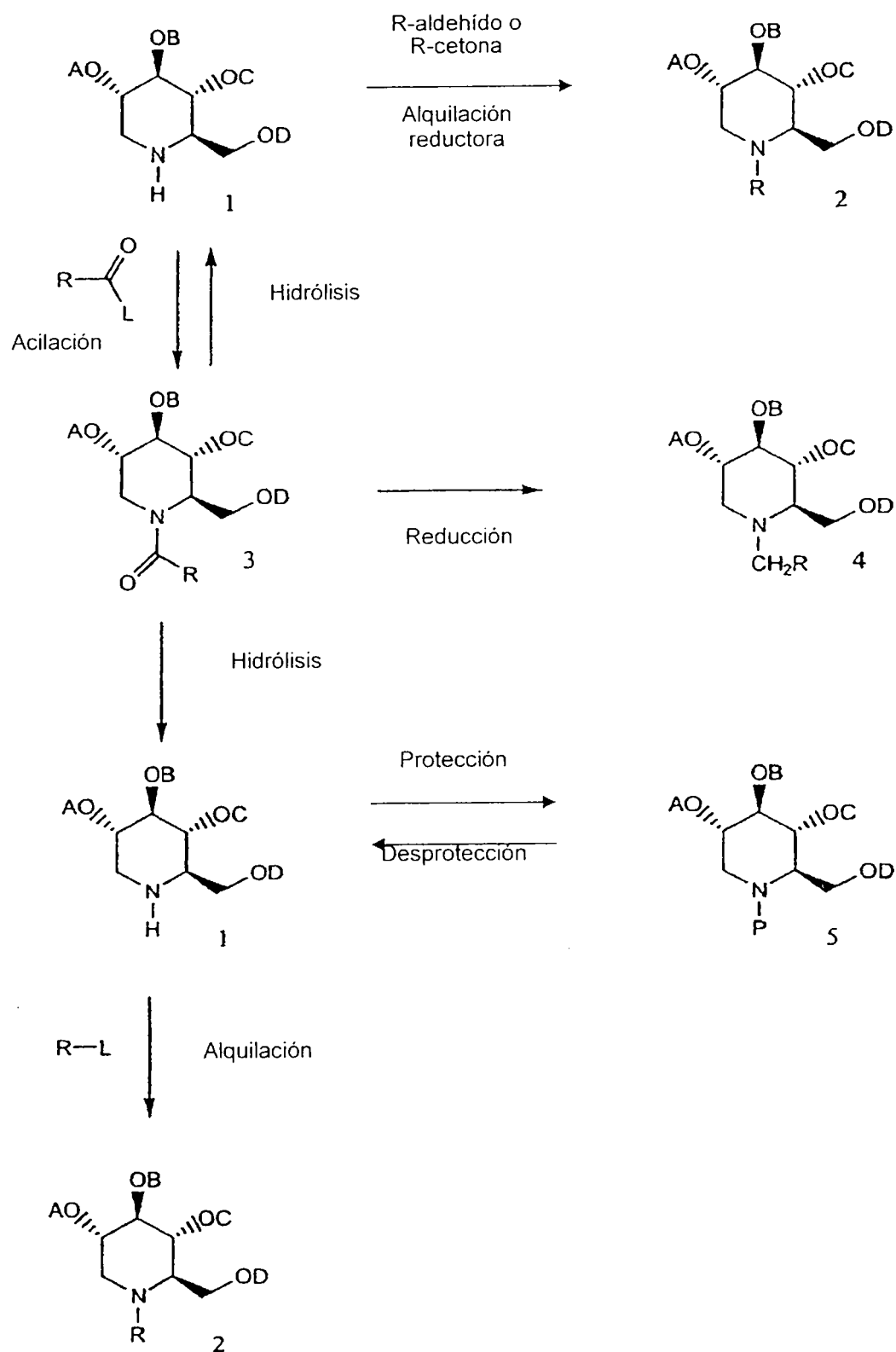
La presente invención comprende cualquier forma tautomérica de los compuestos. La presente invención también comprende compuestos que tienen uno o más carbonos asimétricos. Es sabido por los expertos en la técnica que los iminoazúcares de la presente invención que tienen átomos de carbono asimétricos pueden existir en formas diastereoisoméricas, racémicas u ópticamente activas. Todas estas formas están contempladas en el alcance de esta invención. Más específicamente, la presente invención incluye enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas, y otras mezclas de los mismos.

El compuesto de sustituido-imino-D-glucitol, que incluye los profármacos, de utilidad en la presente invención, puede prepararse por procedimientos notorios en la técnica. La patente de Estados Unidos 4.260.622 describe la preparación de numerosos compuestos y la patente de Estados Unidos 5.401.645 muestra la preparación de precursores de glucamina de iminoazúcares y su conversión en iminoazúcares sustituidos. Documentos adicionales relevantes para la preparación de compuestos y profármacos de sustituido-imino-D-glucitol incluyen las patentes de Estados Unidos n.º 4.182.767, 4.260.622, 4.611.058, 4.639.436, y 5.003.072, 5.411.970, 5.806.650 y 5.151.519; Publicación internacional de PCT WO 95/19172; y Tan y cols. (1991) *Journal of Biological Chemistry* 266(22): 14504-14510; y las referencias que se citan en ellos. Los procedimientos para introducir oxígeno en las cadenas laterales de alquilo se describen en Tan y cols., (1994) *Glycobiology* 4(2): 141-149, y van den Broek y cols. (1994) *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 113:107-116 describe la preparación de compuestos de DNJ que contienen oxígeno en éter. Los materiales iniciales tales como DNJ (desoxinojirimicina) también están comercialmente disponibles (Sigma Chemical Co (1989) número de catálogo D-1282.

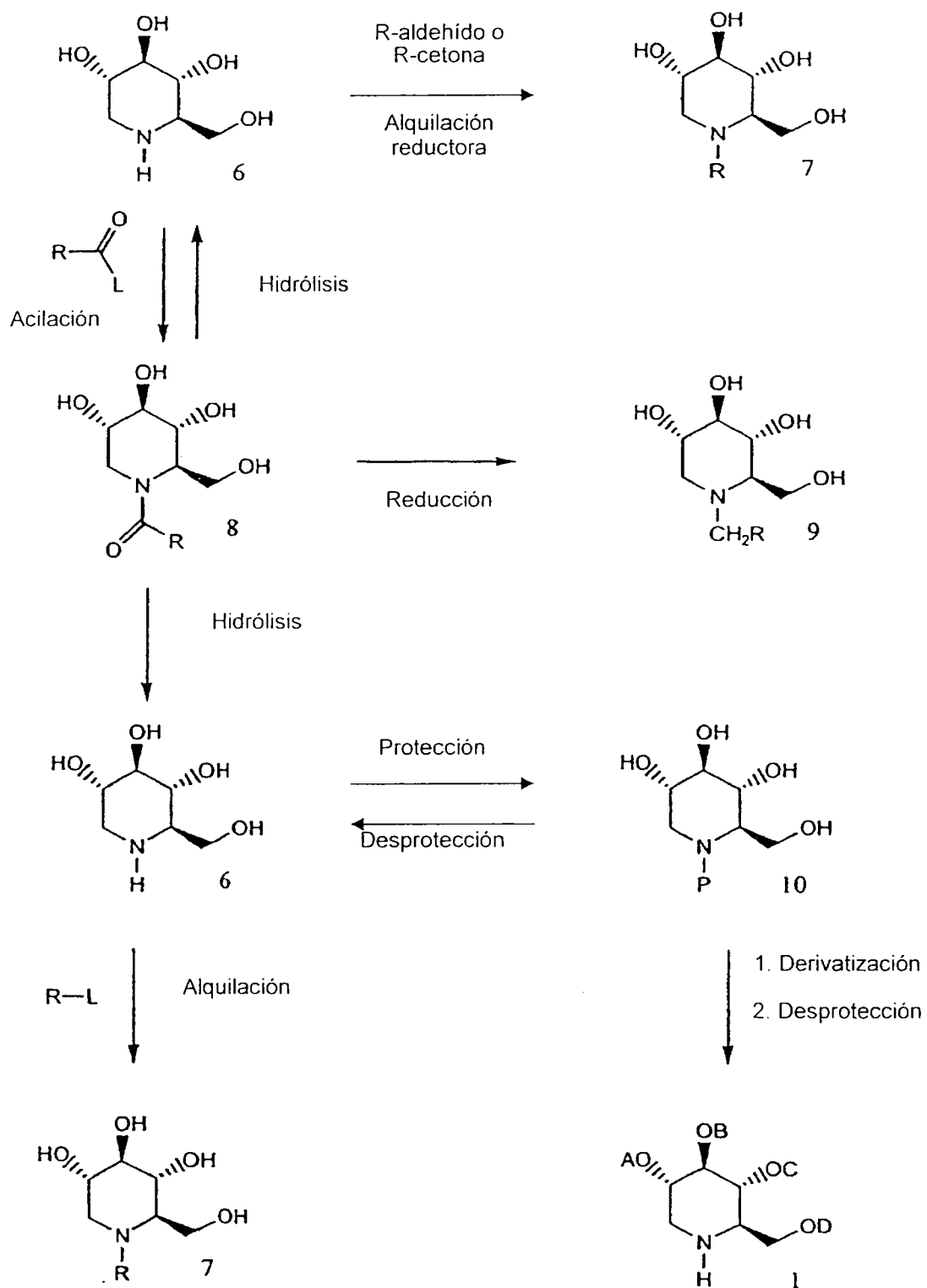
Los procedimientos de preparación ilustrativos no limitantes se presentan más adelante en los Ejemplos 1 y 2 y en el Esquema 1 hasta el Esquema 5 inclusive.

(Esquema pasa a página siguiente)

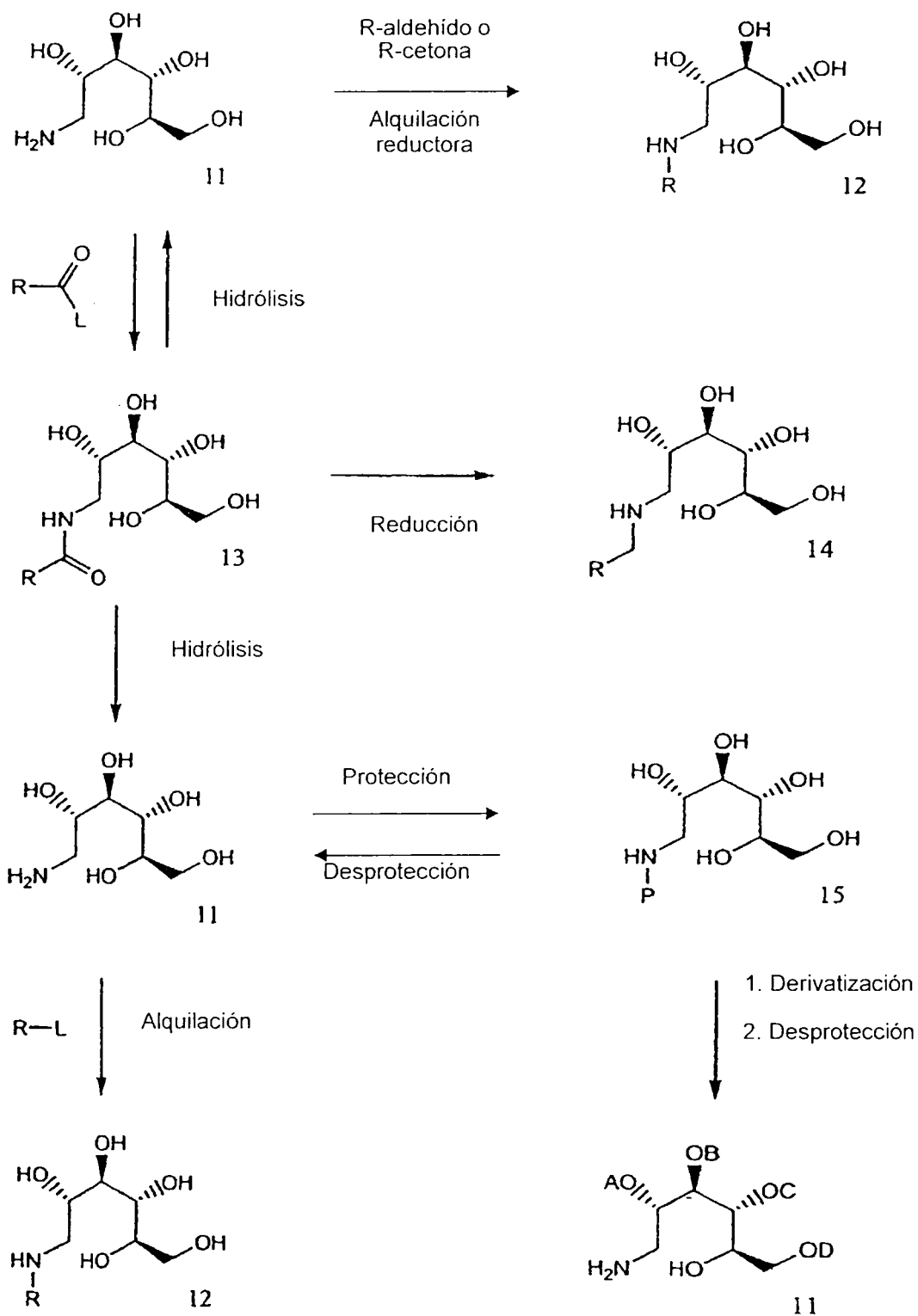
Esquema 1



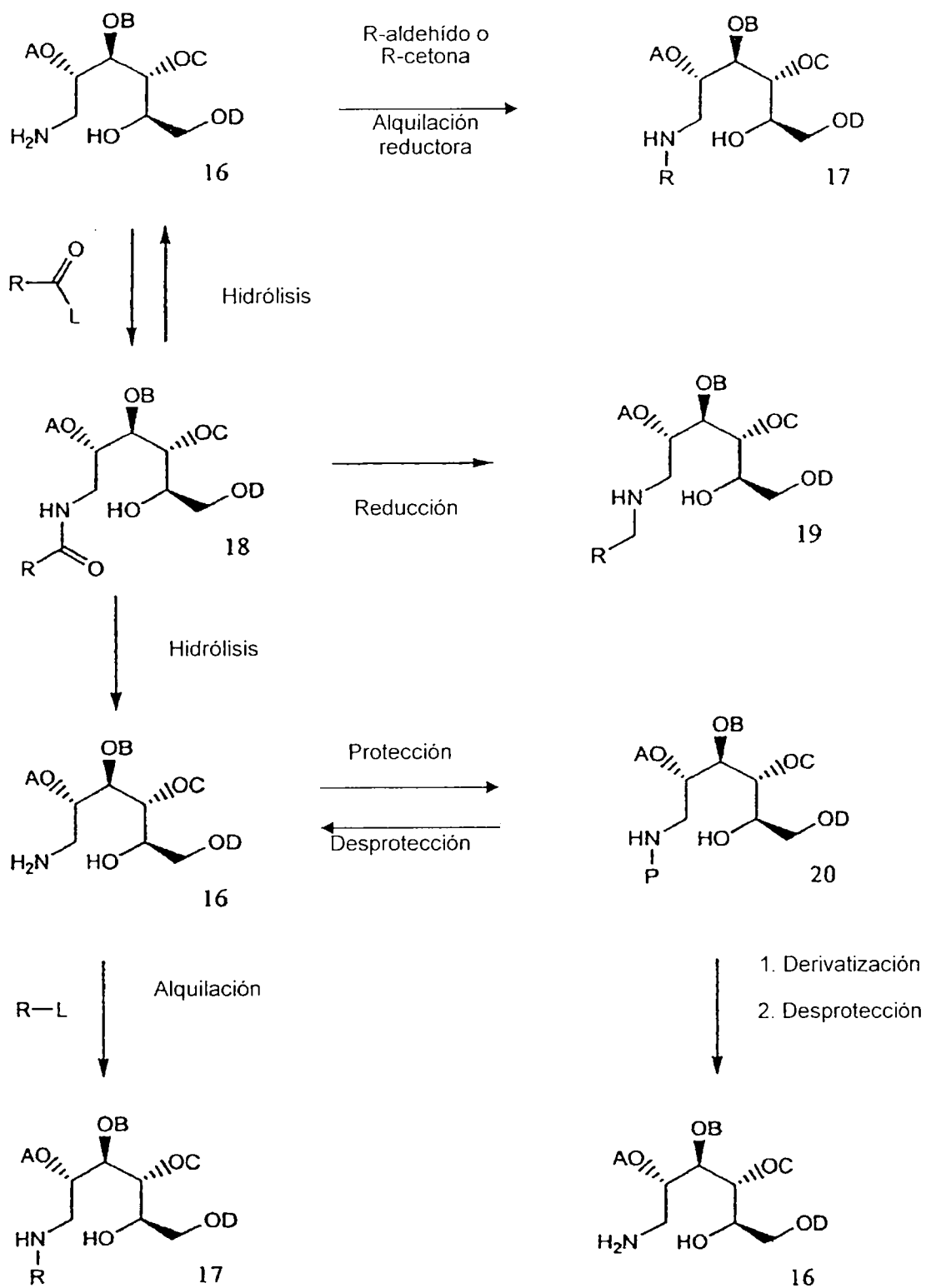
Esquema 2



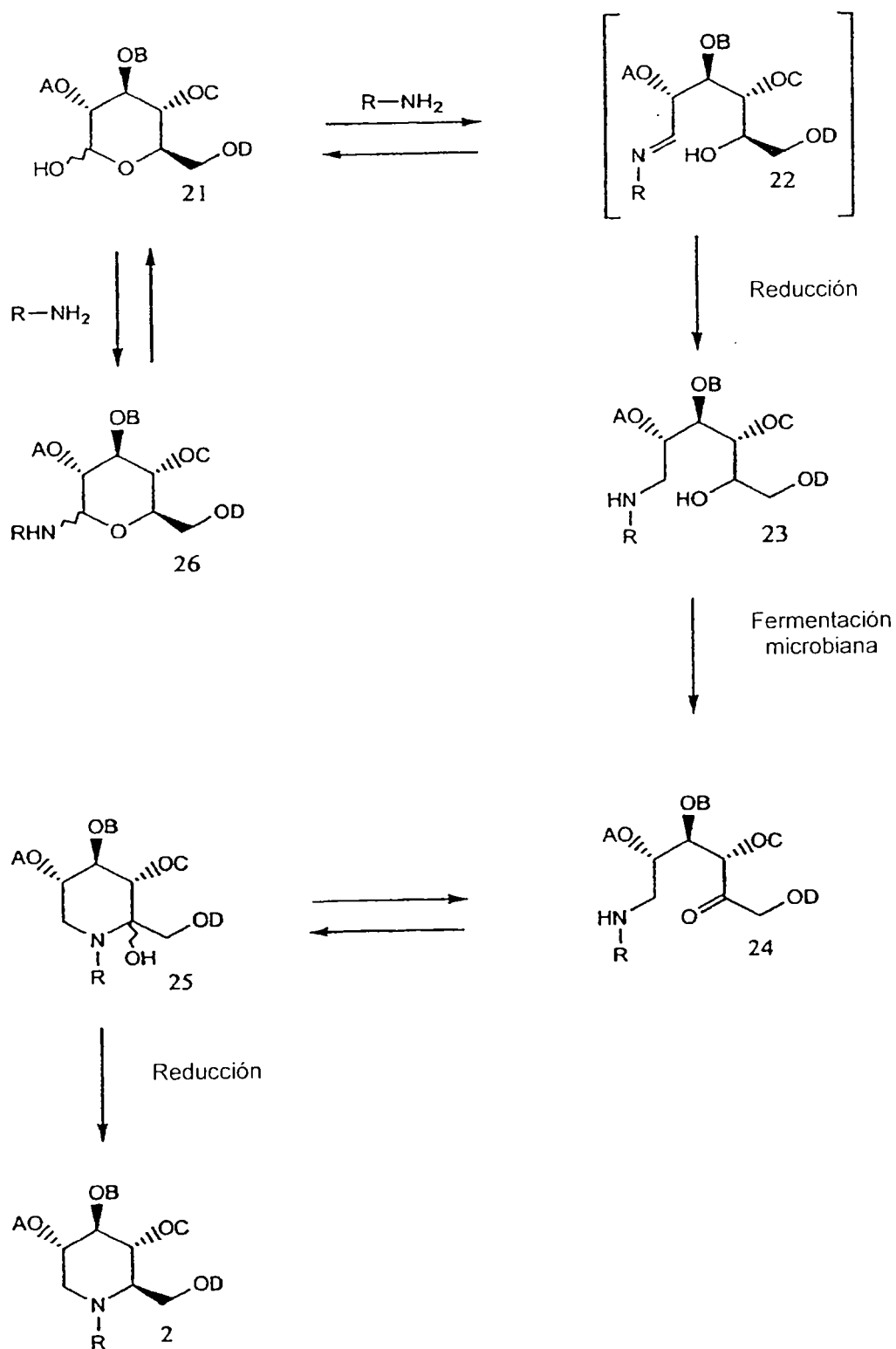
Esquema 3



Esquema 4



Esquema 5



Se proporcionan procedimientos en la descripción y en los esquemas más adelante de transformaciones químicas ejemplares que pueden ser útiles para la preparación de compuestos de esta invención. P es un grupo protector y L es un grupo saliente, ambos de los cuales son como se han definido y como aparecen en el libro de Green al que se hace referencia más adelante. Estas síntesis, al igual que con todas las reacciones que se describen en el presente documento, pueden realizarse en una atmósfera inerte seca tal como de nitrógeno o argón si se desea. Las reacciones seleccionadas conocidas por los expertos en la técnica, pueden realizarse en atmósfera seca tal como aire seco, mientras que otras etapas de síntesis, por ejemplo, hidrólisis de éster o amida acuosa ácida o básica, pueden realizarse en el aire ambiental.

En general, la elección de material inicial y de las condiciones de reacción puede variar tal y como conocen los expertos en la técnica. Habitualmente, ningún grupo único de condiciones es limitante, porque pueden aplicarse variaciones según sea necesario y pueden ser seleccionadas por una persona de experiencia en la técnica. Las condiciones también se seleccionarán según sea necesario para adecuarse a un fin específico tal como preparaciones a pequeña escala o preparaciones a gran escala. En cualquier caso, habitualmente se minimizará el uso de materiales o reactivos menos seguros o menos salubres medioambientalmente. Los ejemplos de dichos materiales menos deseables son diazometano, dietiléter, sales de metales pesados, sulfuro de dimetilo, algunos disolventes halogenados, benceno y similares. Además, muchos materiales iniciales pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales en catálogos o a través de otros acuerdos.

Los medios de reacción pueden estar formados por un único disolvente, una mezcla de disolventes de la misma clase o de clases diferentes o servir como reactivo en un sistema de disolvente único o una mezcla de disolventes. Los disolventes pueden ser próticos, no próticos o apróticos dipolares. Los ejemplos no limitantes de disolventes próticos incluyen agua, metanol (MeOH), etanol puro, al 95% o absoluto, isopropanol y similares.

Los disolventes no próticos habituales incluyen acetona, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dietiléter, terc-butilmetiléter (TBME), aromáticos tales como xileno, tolueno, o benceno, acetato de etilo, acetato de metilo, acetato de butilo, tricloroetano, cloruro de metileno, cloruro de etileno (EDC), hexano, heptano, isooctano, ciclohexano y similares.

Los disolventes apróticos polares incluyen compuestos tales como dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), acetonitrilo, nitrometano, tetrametilurea, N-metilpirrolidona y similares.

Los ejemplos no limitantes de reactivos que pueden usarse como disolventes o como parte de un sistema de mezcla de disolventes incluyen ácidos o bases monopróticos o multipróticos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, fosfórico ácido, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fórmico, ácido cítrico, ácido succínico, trietilamina, morfolina, N-metilmorfolina, piperidina, pirazina, piperazina, piridina, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, alcoholes o aminas para preparar ésteres o amidas o tioles para sintetizar los productos de esta invención.

La temperatura ambiente o inferior o un calentamiento moderado (-10°C a 60°C) son las temperaturas preferidas de la síntesis y/o transformaciones de los compuestos de esta invención. Si se desea, la temperatura de reacción puede variar de aproximadamente -78°C al punto de reflujo del disolvente o disolventes de la reacción. Pueden ser deseables temperaturas más frías tales como la del nitrógeno líquido en alguna ocasión especialmente si es necesaria una mejor selectividad. También pueden usarse temperaturas más altas preferiblemente en un sistema de envase a presión, es decir, una bomba a presión.

Los ejemplos de bases que pueden usarse incluyen, por ejemplo, hidróxidos metálicos tales como hidróxido de sodio, potasio, litio o magnesio, óxidos tales como los de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, carbonatos metálicos tales como los de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio, bicarbonatos metálicos tales como bicarbonato sódico o bicarbonato potásico, aminas orgánicas primarias (I°), secundarias (II°) o terciarias (III°) tales como alquilaminas, arilalquilaminas, alquilarilalquilaminas, aminas heterocíclicas o heteroarilaminas, hidróxidos de amonio o hidróxidos de amonio cuaternario. Como ejemplos no limitantes, dichas aminas pueden incluir trietilamina, trimetilamina, diisopropilamina, metildiisopropilamina, diazabicyclononano, tribencilamina, dimetilbencilamina, morfolina, N-metilmorfolina, N,N'-dimetilpiperazina, N-etilpiperidina, 1,1,5,5-tetrametilpiperidina, dimetilaminopiridina, piridina, quinolina, tetrametiletilendiamina y similares.

Los ejemplos no limitantes de hidróxidos de amonio, habitualmente preparados a partir de aminas y agua, pueden incluir hidróxido de amonio, hidróxido de trietilamonio, hidróxido de trimetilamonio, hidróxido de metildiisopropilamonio, hidróxido de tribencilamonio, hidróxido de dimetilbencilamonio, hidróxido de morfolinio, hidróxido de N-metilmorfolinio, hidróxido de N,N'-dimetilpiperazinio, hidróxido de N-etilpiperidinio y similares. Como ejemplos no limitantes, los hidróxidos de amonio cuaternario pueden incluir hidróxido de tetraetilamonio, hidróxido de tetrametilamonio, hidróxido de dimetildiisopropilamonio, hidróxido de bencimetildiisopropilamonio, hidróxido de metildiazabicyclononilamonio, hidróxido de metiltribencilamonio, hidróxido de N,N-dimetilmorfolinio, hidróxido de N,N,N',N'-tetrametilpiperazinio, e hidróxido de N-etil-N'-hexilpiperidinio y similares. Los hidruros, amidas o alcoholatos metálicos tales como hidruro de calcio, hidruro de sodio, hidruro de potasio, hidruro de litio, metóxido sódico, terc-butoxido potásico, etóxido de calcio, etóxido de magnesio, amida sódica, diisopropilamida potásica y similares también pueden ser reactivos adecuados. Los agentes desprotonadores organometálicos tales como los reactivos de alquil-litio o aril-litio tales como metil-litio, fenil-litio, butil-litio, isobutil-litio, sec-butil-litio o terc-butil-litio, las sales de sodio o potasio de dimetilsulfóxido, reactivos de Grignard tales como bromuro de metilmagnesio o cloruro de metilmagnesio, reactivos de organocadio tales como dimetilcadmio y similares también pueden servir de bases para provocar la formación de sales o catalizar la reacción. Los hidróxidos de amonio cuaternario o las sales mezcladas también

son útiles para ayudar a los acoplamientos de transferencia de fase o para servir como reactivos de transferencia de fase. Las bases preferidas para usar en la reacción de alquilación es diisopropilamida de litio tal como se menciona anteriormente.

- 5 Un uso adicional de las bases es para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables que se describen en el presente documento. Estas incluyen las que se enumeran anteriormente, prefiriéndose los carbonatos, bicarbonatos, aminas, aminas cuaternarias, hidróxidos y diversas bases poliméricas de metales.

- Los ácidos se usan en muchas reacciones durante diversas síntesis y para la preparación de sales farmacéuticas. 10 Los Esquemas así como la descripción ilustran el uso de ácido para la eliminación del grupo protector THP, la eliminación de un grupo terc-butoxicarbonilo, el intercambio de amina/éster y similares. La hidrólisis ácida de los grupos protectores de ácido carboxílico o de derivados es notoria en la técnica. Estos procedimientos, tal como es sabido en la técnica, pueden usar ácido o carboxílico ácida. El ácido puede ser un ácido monoprótico, diprótico o triprótico orgánico o inorgánico. Los ejemplos de ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido acético, 15 ácido fórmico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido carbónico, ácido fosforoso, ácido p-toluenosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido difluoroacético, ácido benzoico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 2,6-dimetilbencenosulfónico, ácido tricloroacético, ácido nitrobenzoico, ácido dinitrobenzoico, ácido trinitrobenzoico y similares. También pueden ser ácidos de Lewis tales como cloruro de aluminio, trifluoruro de boro, pentafluoruro de antimonio y similares.

- 20 Las sales de los compuestos o intermedios de esta invención se preparan de la forma habitual en la que los compuestos ácidos se hacen reaccionar con bases tales como las que se describen anteriormente produciendo sales sales catiónicas que contienen metales o nitrógeno. Los compuestos básicos tales como aminas pueden tratarse con un ácido formando una sal de amina. Si el componente ácido de la sal es un ácido más débil se prefiere que el componente 25 básico sea una base más fuerte. Si el componente básico de la sal es una base más débil se prefiere que el componente ácido sea un ácido más fuerte. Así, las sales preferiblemente se preparan a partir de un ácido que tiene un pKa relativamente bajo, preferiblemente menos de aproximadamente 4,5. Lo más preferible son sales de iminoazúcares básicas relativamente fuertes con ácidos fuertes. Los ácidos y bases farmacéuticamente aceptables para formar sales son notorios en la técnica. Las sales de los iminoazúcares de esta invención y los nucleósidos/nucleótidos antivirales 30 y contra el cáncer son sales farmacéuticamente aceptables.

- El tratamiento de un sustrato de amina tal como 1, 6, 11 ó 16 (véanse los esquemas de reacción tal como se describen más arriba) con un aldehído o cetona en condiciones reductoras producirá una amina terciaria de esta invención tal como 2. Los disolventes preferidos incluyen, dependiendo del agente reductor, alcoholes o tetrahidrofurano (THF). 35 Se usa una atmósfera inerte o atmósfera seca de nuevo dependiendo de la reactividad del agente reductor. El gas hidrógeno es la atmósfera habitual para las reducciones catalíticas. Estos agentes reductores son notorios en la técnica.

- La alquilación reductora se realiza añadiendo R-CHO o una cetona a una amina tal como DNJ y tratando con un agente reductor tal como cianoborohidruro sódico o realizando una reducción catalítica, por ejemplo, con un catalizador metálico y gas hidrógeno. Dichos agentes reductores son notorios en la técnica e incluyen reactivos tales como boro, boro:THF, boro:piridina, hidruro de litio y aluminio, hidruro de aluminio, borohidruro de litio, borohidruro sódico, triacetilborohidruro potásico y similares. De forma alternativa, la alquilación reductora puede realizarse en condiciones de hidrogenación en presencia de un catalizador metálico. Los catalizadores, las presiones de hidrógeno y las temperaturas se describen y son notorios en la técnica. Un catalizador de alquilación reductora de “tipo hidruro” 45 deseable es el complejo de boro:piridina. La alquilación o hidrogenación reductora puede realizarse a presión atmosférica y pueden usarse presiones mayores si se desea. Los catalizadores incluyen, por ejemplo, Pd, Pd sobre carbono, Pt, PtO₂ y similares. Los catalizadores menos robustos (desactivados) que incluyen algunos tales como Pd sobre BaCO₃ o Pd con quinolina o/y azufre pueden usarse en situaciones en las que se desea selectividad.

- 50 La acilación de los sustratos 1, 6, 11 ó 16, tal como se muestra en los esquemas de reacción que se describen anteriormente, pueden realizarse de forma estándar en la que la amina se trata con un compuesto de carbonilo con un grupo saliente unido como se describe en los libros de texto de química orgánica. El grupo saliente se denomina “L” en los Esquemas y puede ser diferente en el caso de, por ejemplo, derivados de ácido carboxílico, sustratos de SN₂ y sustratos de SN₁ y el proceso de adición-eliminación con compuestos de tipo carbonilo. Los grupos de acilación 55 notorios que incluyen los que tienen grupos salientes incluyen haluros, anhídridos, anhídridos mixtos, cetenos así como grupos intercambiables tales como grupos éster. El acoplamiento con un éster activado sintetizado *in situ* también es un procedimiento útil para preparar amidas y se describe a continuación. Por ejemplo, el compuesto 1, 6, 11 ó 16 se trata con un cloruro de ácido en presencia de, preferiblemente, una base de amina terciaria en atmósfera inerte a entre aproximadamente -10°C y 0°C. El producto de esta reacción es una amida 3 u 8 de esta invención. Un grupo 60 activador ácido preferido (L) es el cloruro preparado, por ejemplo, mediante reacción de un ácido con cloruro de oxalilo, tricloruro de fósforo y similares. Estos ácidos carboxílicos pueden derivatizarse con grupos protectores o hidrolizarse al ácido según sea necesario.

- Los compuestos 3 u 8 se reducen para producir 4 ó 9, respectivamente, como productos de esta invención. La 65 reducción se realiza usando los procedimientos y reactivos que se describen anteriormente en el presente documento y otros procedimientos tal como se indica. La reducción de amidas es notoria en la técnica.

ES 2 311 921 T3

Las amidas tales como 3, 8, 13 ó 18 pueden hidrolizarse si se desea. Los procedimientos de hidrólisis con base o de hidrólisis con ácido son notorios y la elección de los sistemas dependerá de factores determinados por el químico. Por ejemplo, la presencia de sustituyentes lábiles a las bases puede hacer que un científico seleccione un procedimiento de hidrólisis con ácido. Las bases que pueden usarse se recogen en el presente documento. Los ácidos también se describen anteriormente y se prefiere cloruro de hidrógeno, ácido toluenosulfónico y ácido trifluoroacético. Los procedimientos de intercambio catalizados por ácido también son útiles para convertir el 3 u 8 en otros análogos o en 1.

Los compuestos 1, 6, 11 ó 16 también pueden protegerse tal como se muestra mediante la preparación de 5, 10, 15 y 20, respectivamente. El grupo P, por ejemplo, de 5, 10, 15 y 20, es un caso especial de R, en el que el grupo puede usarse para tratar la enfermedad y también es útil para la preparación de otros compuestos de esta invención. Los grupos protectores, P, son notorios en la química orgánica junto con procedimientos de protección/desprotección. Se usan con frecuencia para controlar los sitios de reacción, las selectividades de reacción, ayudan con resoluciones tales como resoluciones ópticas, ayudan en los procedimientos de purificación y previenen la reacción excesiva en los procedimientos de preparación. Debería observarse que la protección de los grupos distintos del nitrógeno es habitual en la técnica, siendo ejemplos no limitantes los grupos hidroxilo, grupos tiol, grupos carbonilo, grupos de fósforo, grupos de silicio y similares y que P se usa para indicar los grupos protectores también en estos casos. También debería observarse que los grupos protectores y las secuencias de las reacciones de protección/desprotección son notorias en la técnica de las reacciones químicas de productos naturales que incluyen las reacciones de azúcares y las reacciones de aminoácidos y péptidos. Las ediciones de los libros de Thedora Green, e.g., Green, T., *Protecting Groups in Organic Chemistry*, Segunda ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1991), son útiles a este respecto.

Tal como se menciona anteriormente, los compuestos que se contemplan pueden incluir compuestos en los que un nitrógeno de una amina se acila proporcionando, por ejemplo, carbamatos de aminoácidos. Los ejemplos no limitantes de estos carbamatos son los compuestos de carbobenzoxicarbonilo (Z, CBZ, benciloxicarbonilo), iso-butoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo (BOC, t-BOC). Los materiales pueden prepararse en diversas etapas de la síntesis basándose en las necesidades y decisiones que tome una persona de experiencia en la técnica usando procedimientos notorios en la técnica.

Las técnicas y reactivos de síntesis útiles para la preparación de los compuestos de esta invención incluyen los que se usan en las reacciones de síntesis, acoplamiento y transformación de proteínas, péptidos y aminoácidos. El uso del terc-butoxicarbonilo (BOC) y benciloxicarbonilo (Z) así como su síntesis y eliminación son ejemplos de dichos esquemas de protección o síntesis. Estos incluyen, por ejemplo, acoplamientos de ésteres activos o de anhídrido mixtos en los que las bases preferidas, si fuera necesario, son aminas terciarias tales como N-metilморfolina. Los reactivos para la protección del grupo amina de los aminoácidos protegidos incluyen cloruro de carbobenzoxi, cloroformiato de isobutilo, cloruro de terc-butoxicarbonilo, dicarbonato de di-terc-butilo y similares que se hacen reaccionar con la amina en disolventes no próticos o apróticos dipolares tales como DMF o THF o mezclas de disolventes.

La eliminación de los grupos protectores de los grupos de nitrógeno, oxígeno, azufre u otros tales como carbamatos, grupos sililo, éteres de THP, enoléteres, cetales, acetales, hemiacetales, hemicetales, metoximetiléteres, bencilo, p-metoxibencilo, u otros grupos bencilo sustituidos, grupos acilo o aroilo o difenilmetilo (benzhidrido) o trifenilmetilo (trilito) puede realizarse en diferentes etapas de la síntesis de los compuestos de esta invención según requieran los procedimientos seleccionados por una persona de experiencia en la técnica. Estos procedimientos son notorios en la técnica que incluyen las técnicas de síntesis de aminoácidos, el acoplamiento de aminoácidos, síntesis de péptidos, síntesis de peptidomiméticos. Los procedimientos de eliminación pueden incluir hidrogenación catalítica, hidrólisis de bases, reacciones de adición de carbonilo, hidrólisis con ácidos, intercambio y similares. Tanto la preparación como la eliminación de los grupos protectores, por ejemplo, carbamatos, grupos trifluoroacetato, grupos bencilo y/o grupos arilalquilo sustituidos se describe en Green, T., *Protecting Groups in organic Chemistry*, Segunda ed., John Wiley & Sons, Nueva York (1991) tal como se describe anteriormente. Un procedimiento preferido para eliminar un grupo BOC es gas HCl en cloruro de metileno que, tras el procesamiento normal, proporciona directamente una sal de sal HCl de una amina de esta invención, es decir, una sal de amonio. Un procedimiento preferido para eliminar un grupo Z es la reducción catalítica.

La alquilación de aminas tales como 1, 6, 11 ó 16 se logra mediante procedimientos notorios en la técnica y se describe en los libros de texto de química orgánica. El procedimiento es mediante desplazamiento mediante SN_2 o SN_1 de un grupo saliente, L, sobre un sustrato mediante la amina. La amina se trata en un disolvente tal como los que se describen anteriormente tales como DMSO, DMF, metanol, etanol, THF, acetona y similares. Los grupo salientes pueden incluir haluros, ésteres de ácido sulfónico tales como tosilatos, mesilatos, triflatos, trifluoroacetatos y similares. La reacción puede realizarse en una atmósfera inerte o en condiciones secas no oxidativas. Se prefiere una atmósfera inerte.

El Esquema 2 ilustra la aplicación de los procedimientos que se describen para la preparación de compuestos en los que A, B, C y D son hidrógeno. Debe hacerse notar que la síntesis puede realizarse en presencia de los grupos hidroxilo, así el químico tiene la opción de seleccionar el compuesto a sintetizar así como la vía de síntesis para obtener el compuesto.

El Esquema 3 y el Esquema 4 ilustran la preparación de azúcares de cadena abierta que contienen aminas 12, 14, 17 y 19, amidas 13 y 18 o aminas protegidas 15 y 20. Los procedimientos de alquilación reductora, hidrólisis,

reducción, protección, desprotección, y alquilación se han descrito anteriormente. Estos compuestos de cadena abierta son útiles como intermedios para la preparación de 2 y sus análogos mediante los procedimientos del Esquema 5. La derivatización de 15 ó 20 para producir 11 ó 16 ilustra que las aminas protegidas pueden convertirse e interconvertirse en compuestos en los que A, B, C y D son tal como se definen en el presente documento anteriormente. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden alquilarse, acilarse mediante procedimientos descritos anteriormente y notorios en la técnica. El tratamiento con un aldehído, aldimina, cetona o cetimina, por ejemplo, en condiciones ácidas en un disolvente no prótico o dipolar aprótico, produce heterociclos tales como los que se presentan anteriormente.

El Esquema 5 ilustra el uso de glucosa u otros azúcares de cadena abierta y sus derivados en la preparación de 2. Por ejemplo, la glucosa se hace reaccionar con una amina primaria $R-NH_2$ o a derivado del grupo R de $R-NH_2$ para producir un derivado de imina putativo 22. R es tal como se ha definido anteriormente y preferiblemente no está conectado a través de un carbono de un carbonilo. La reacción puede ser con o sin calor y con o sin un catalizador tal como un catalizador ácido. Si se desea es posible la eliminación de agua durante la formación de iminas a partir del aldehído de cadena abierta putativo intermedio. La reducción usando los procedimientos que se describen anteriormente que incluyen hidrogenaciones catalizadas por metales producen el compuesto de cadena abierta 23. La fermentación microbiana del compuesto de 5-hidroxi 23 (nomenclatura de azúcares) proporciona las cetonas 24 que están en equilibrio con la carbinolamina 25. Los compuestos 24-25 son intermedios novedosos. La reducción de par de tautómeros anillo-cadena 24-25 produce 2.

Los compuestos de la presente invención pueden poseer uno o más átomos de carbono asimétricos y así pueden existir en forma de isómeros ópticos tales como enantiómeros, racematos y diastereoisómeros así como en forma de mezclas racémicas o no racémicas de los mismos. Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales notorios en la técnica, por ejemplo por la formación de sales diastereoisoméricas mediante tratamiento con un ácido o base ópticamente activo.

Los ejemplos de ácidos apropiados son tartárico, diacetiltartárico, dibenzoiltartárico, ditoluoiltartárico, aminoácidos naturales y ácido alcanforsulfónico y después la separación de la mezcla de diastereoisómeros mediante cristalización seguida de liberación de las bases ópticamente activas a partir de estas sales. Un procedimiento diferente para la separación de los isómeros ópticos implica el uso de una columna de cromatografía quiral elegida de forma óptima para maximizar la separación de los enantiómeros.

Todavía otro procedimiento disponible conlleva la síntesis de moléculas diastereoisoméricas covalentes, por ejemplo, ésteres, amidas, acetales, cetales, y similares, mediante reacción con un ácido ópticamente activo en una forma activada, un diol ópticamente activo o un isocianato ópticamente activo. Los diastereoisómeros sintetizados pueden separarse por medios convencionales tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, y después hidrolizarse para proporcionar el compuesto enantioméricamente puro. En algunos casos, no es necesaria la hidrólisis para producir el fármaco progenitor ópticamente activo antes de administrarlo al paciente dado que el compuesto puede comportarse como profármaco. Los compuestos ópticamente activos de la Fórmula I pueden obtenerse del mismo modo utilizando materiales iniciales ópticamente activos.

Además de los isómeros ópticos o de los isómeros ópticos potenciales que se describen anteriormente, se pretende específicamente que otros tipos de isómeros estén incluidos específicamente en esta descripción y en esta invención. Los ejemplos incluyen isómeros cis, isómeros trans, isómeros E, isómeros Z, isómeros sin, isómeros anti, tautómeros, rotámeros y similares. También se incluyen los tautómeros de arito, heterociclo o heteroarilo, isómeros con heteroátomos, isómeros con heteroátomos de heterociclo o heteroarilo e isómeros con sustituciones orto, meta o para como isómeros al igual que los isómeros multicíclicos tales como los del tipo de fenantreno/antraceno y del tipo multicíclico saturado o parcialmente insaturado. El último tipo de isómero se ejemplifica en general mediante biciclo [2,2,2] octano y biciclo[3,2,1]octano. Los solvatos o los compuestos de adición de disolventes tales como hidratos o alcoholatos también están ambos incluidos específicamente como sustancias químicas de esta invención y, por ejemplo, en formulaciones o composiciones farmacéuticas para la administración de fármacos.

Cuando un sustituyente se designa, o puede ser, un hidrógeno, la naturaleza química exacta de un sustituyente que sea distinto del hidrógeno en esa posición, por ejemplo, un radical hidrocarbilo o un grupo funcional halógeno, hidroxilo, amino y similares, no es crítica en tanto en cuanto no afecte adversamente a la actividad global y/o al procedimiento de síntesis. Por ejemplo, es sabido que dos grupos hidroxilo, dos grupos amino, dos grupos tiol o una mezcla de dos grupos de hidrógeno y heteroátomo en el mismo carbono no son estables sin protección o como derivado.

Las reacciones químicas que se describen anteriormente se describen de forma general en términos de su aplicación más amplia a la preparación de los compuestos de esta invención. En ocasiones, las reacciones no pueden aplicarse tal como se describen a cada compuesto incluido en el alcance descrito. Los compuestos con los que sucede esto serán reconocidos fácilmente por los expertos en la técnica. En todos esos casos, para la preparación de los compuestos correspondientes de esta invención serán aplicables o bien las reacciones pueden realizarse con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante protección apropiada de los grupos que interfieren, cambiando a reactivos convencionales alternativos, mediante modificación rutinaria de las condiciones de reacción, y similares, u otras reacciones que se describen en el presente documento o que si no son convencionales. En todos los procedimientos de preparación, todos los materiales iniciales son conocidos o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales iniciales conocidos.

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

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

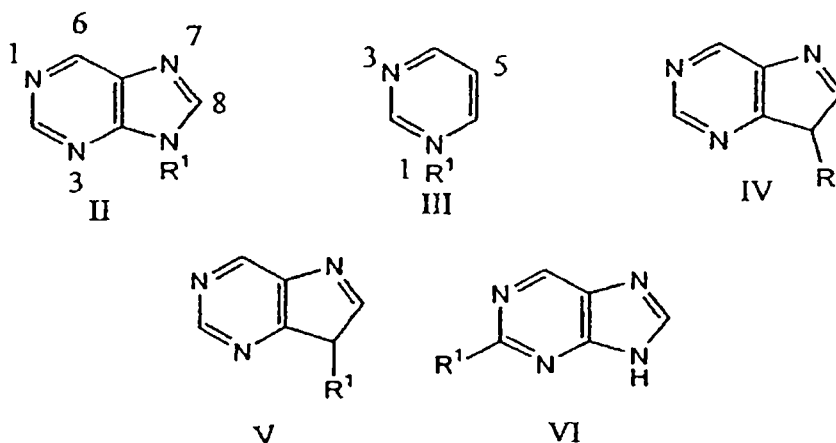
Los profármacos son fármacos que pueden convertirse químicamente *in vivo* o *in vitro* mediante sistemas biológicos en un fármaco o fármacos activos, es decir, es un bioprecursor farmacéuticamente aceptable de un fármaco o fármacos deseados. El profármaco puede ser un compuesto que tiene una fórmula estructural diferente de la del compuesto activo pero que tras la administración a un mamífero o en un sistema *in vitro* se convierte en un compuesto de esta invención. Dichos profármacos también son compuestos de esta invención de utilidad para el tratamiento de enfermedades humanas, agrícolas y veterinarias en general.

Para tratar infecciones por el virus de la hepatitis B o por el virus de la hepatitis C, se puede usar el presente compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol solo o combinado en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen pero sin limitación las siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, fosfato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, 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 básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo; dialquilsulfatos 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 fenitilo, 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 de utilidad en la presente invención son compuestos con base de purina (II) o compuestos con base de pirimidina (III), o análogos tales como los compuestos IV, V o VI.



La numeración de las posiciones para las purinas y pirimidinas es tal y como se muestra en las estructuras II y III. R¹ puede seleccionarse a partir de hidroxialquilo, hidroxialquenilo, carboxialquilo, carboxialquenilo, tiolalquilo, alquiltioalquilo, alcoxialquilo, alcoxialquenilo, heterociclo, heterocicloalquilo, 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 ó 6 del heterociclo de pirimidina. Dichos sustituyentes pueden seleccionarse a partir de hidroxilo, alcoxi, halo, tiol, amino, carboxilo, amino monosustituido, amino disustituido y alquilo.

Las siguientes definiciones son aplicables sólo a las estructuras de las Fórmulas II, III, IV, V y VI de esta invención. Cuando se usa combinado con otro radical cuando se hace referencia a las purinas y pirimidinas de utilidad en la presente invención, el término "alquilo" quiere decir un radical hidrocarburo lineal o ramificado que contiene de 1 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se usa combinado con otro radical, el término "alquenilo" quiere decir un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene 1 o más enlaces dobles, que contiene de 2 a 8 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono. Cuando se usa solo cuando hace

referencia a purinas y pirimidinas de utilidad en la presente invención, el término “alquilo” quiere decir un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de seis a 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 combinado con otro radical quiere decir un anillo fenilo, naftilo, o indenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir de alquilo, alcoxi, halógeno, hidroxilo, o nitro. “Alcanoilo” quiere decir alcanocarbonilo de cadena lineal o ramificada que tiene una longitud de cadena de C₁ a C₂₀, preferiblemente C₂ a C₁₄, más preferiblemente C₁ a C₁₀; “aroilo” quiere decir arilcarbonilo; y “trifluoroalcanoilo” quiere decir alquilo que contiene tres sustituyentes fluoro. “Halógeno” quiere decir flúor, cloro, bromo o yodo. “Tiol” quiere decir azufre sustituido con hidrógeno (-SH). “Amino” quiere decir nitrógeno con dos átomos de hidrógeno; “amino monosustituido” y “amino disustituido” quieren decir grupos amino sustituidos además independientemente con uno o más grupos alquilo o arilalquilo. “Hidroxialquilo” quiere decir un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo; “hidroxialquenilo” quiere decir un grupo alquenilo sustituido con uno o más grupos hidroxilo; “tioalquilo” quiere decir un alquilo sustituido con uno o más grupos tiol (SH); “alcoxialquilo” quiere decir un alquilo sustituido con uno o más grupos alquiléter; “alcoxialquenilo” quiere decir un grupo alquenilo sustituido con uno o más grupos alquiléter; “hidroxialquilalcoxialquilo” quiere decir un grupo alcoxialquilo sustituido con un grupo hidroxialquilo; “alcoxialquil-alcoxialquilo” quiere decir un grupo alcoxialquilo sustituido con un grupo alcoxialquilo; “cicloalquilalquilo” quiere decir un grupo alquilo sustituido con un grupo cicloalquilo. El término “heterociclo”, solo o combinado, quiere decir un anillo de 5 ó 6 miembros saturado o parcialmente insaturado que contiene uno o más heteroátomos de oxígeno, nitrógeno, y/o azufre. Dicho heterociclo puede estar sustituido además con de uno a cuatro sustituyentes, que pueden ser independientemente, hidroxilo, hidroxialquilo, tiol, alcoxi, azido, nitro, un átomo de halógeno, amino, amino monosustituido, o amino disustituido. Heterocicloalquilo quiere decir un grupo alquilo, en el que uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

También están incluidos los tautómeros de los sustituyentes de los compuestos de la invención. Los ejemplos no limitantes de tautómeros son 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 de anillos de cinco y seis miembros que contienen oxígeno, nitrógeno, azufre, u oxígeno y azufre que también contienen sustituyentes en posición alfa con respecto a los heteroátomos. También están incluidos específicamente en la presente invención los enantiómeros y diastereómeros, así como los racematos y mezclas isoméricas de los compuestos que se describen en el presente documento.

Los compuestos nucleosídicos y nucleotídicos representativos de utilidad en la presente invención incluyen, pero sin limitación:

- (+)-cis-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-[1,3-oxatiolan-5-il]citosina;
- (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidin-5'-trifosfato (3TC);
- (-)-cis-5-fluoro-1-[2-(hidroximetil)-[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 (CdddMeCyt);
- 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;

ES 2 311 921 T3

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-hidroximetil-1-(hidroximetil)etoxi)metil]-6H-purin-6-ona (ganciclovir);

2-[2-(2-amino-9H-purin-9y)etil]-1,3-propandilo diacetato (famciclovir);

2-amino-1,9-dihidro-9-[(2-hidroxi-etoxi)metil]6H-puren-6-ona (aciclovir);

9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)guanina (penciclovir);

9-(4-hidroxi-3-hidroximetil-but-1-il)-6-desoxi-guanina, diacetato (famciclovir);

3'-azido-3'-desoxitimidina (AZT);

3'-cloro-5-metil-dexocitidina (ClddMeCyt);

9-(2-fosfonil-metoxietil)-2',6'-diaminopurina-2',3'-didesoxirribosida;

9-(2-fosfonilmetoxietil)adenina (PMEA);

aciclovir trifosfato (ACVTP);

D-carbocíclico-2'-desoxiguanosina (CdG);

didesoxi-citidina;

didesoxi-citosina (ddC);

didesoxi-guanina (ddG);

didesoxi-inosina (ddl);

E-5-(2-bromovinil)-2'-desoxiuridina trifosfato;

fluoro-arabinofuranosil-yodouracilo;

1-(2'-desoxi-2'-fluoro-1-beta-D-arabinofuranosil)-5-yodouracilo (FIAU);

estavudina;

9-beta-D-arabinofuranosil-9H-purina-6-amina monohidrato (Ara-A);

9-beta-D-arabinofuranosil-9H-purina-6-amina-5'-monofosfato monohidrato (Ara-AMP);

2-desoxi-3'-tia-5-fluorocitidina;

2',3'-didesoxi-guanina; y

2',3'-didesoxi-guanosina.

Un compuesto preferido es (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidin-5'-trifosfato (3TC).

Los procedimientos de síntesis para la preparación de nucleósidos y nucleótidos de utilidad en la presente invención son igualmente notorios en la técnica tal como se describe 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), Ann. Reports in Med. Chem., Academic Press; y Exp. Opin. Invest. Drugs 4, 95-115 (1995).

Las reacciones químicas que se describen en las referencias que se citan anteriormente se describen generalmente en términos de su aplicación más amplia a la preparación de los compuestos de esta invención. En ocasiones, las reacciones pueden no ser aplicables tal como se describen para cada compuesto incluido en el alcance de los compuestos

ES 2 311 921 T3

descritos en el presente documento. Los compuestos con los que sucede esto serán reconocidos fácilmente por los expertos en la técnica. En todos esos casos, para la preparación de los compuestos correspondientes de esta invención serán aplicables o bien las reacciones pueden realizarse con éxito mediante modificaciones convencionales conocidas por los expertos en la técnica, por ejemplo, mediante protección apropiada de los grupos que interfieren, cambiando a reactivos convencionales alternativos, mediante modificación rutinaria de las condiciones de reacción, y similares, u otras reacciones que se describen en el presente documento o que si no son convencionales. En todos los procedimientos de preparación, todos los materiales iniciales son conocidos o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales iniciales conocidos.

Aunque generalmente se emplean análogos nucleosídicos como agentes antivirales tal cual, a veces los nucleótidos (fosfatos de nucleósidos) deben convertirse en nucleósidos para facilitar su transporte a través de las membranas celulares. Un ejemplo de un nucleotídico químicamente modificado con capacidad para penetrar en las células es S-1-3-hidroxi-2-fosfonilmetoxipropil citosina (HPMPC, Gilead Sciences).

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

Inmunomoduladores e inmunoestimuladores

Actualmente hay disponible un gran número de inmunomoduladores e inmunoestimuladores que pueden usarse en los procedimientos de la presente invención. Una lista de estos compuestos se proporciona en la Tabla 1, a continuación.

TABLA 1

AA-2G
adamantilamida dipéptido
adenosin desaminasa, Enzon
adyuvante, Alliance™
adyuvantes, Ribl
adyuvantes, Vaxcel
Adjuvax™
agelasphin-11
tratamiento contra el SIDA, Chiron
algal glucan, SRI
algammulin, Anutech
Anginlyc
factores anticelulares, Yeda
Anticort™
inmunógeno antigastrina-17, Ap
sistema de administración de antígenos, Vac
formulación de antígenos, IDBC
inmunógeno contra GnRH, Apton
Antiherpina
Arbidol
azarol
Bay-q-8939

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	Bay-r-1005
	BCH-1393
	Betafectina™
10	Biostim™
	BL-001
	BL-009
15	Broncostat
	Cantastim™
20	CDRI-84-246
	cefodizima
	inhibidores de quimiocinas, ICOS
25	péptidos CMV, City of Hope
	CN-5888
	agente liberador de citocinas, St
30	DHEAS, Paradigm
	DISC TA-HSV
	J07B
35	I01 A
	I01Z
40	ditiocarb sodio
	ECA-10-142
	ELS-1
45	endotoxina, Novartis
	FCE-20696
	FCE-24089
50	FCE-24578
	ligando FLT-3, Immunex
55	FR-900483
	FR-900494
	FR-901235
60	FTS-Zn
	proteínas G, Cadus
	gludapcina
65	glutaurina
	glucofosfopeptical

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	GM-2
	GM-53
	GMDP
10	vacuna contra el factor de crecimiento, EntreM
	H-BIG, NABI
	H-CIG, NABI
15	HAB-439
	vacuna contra <i>Helicobacter pylori</i> ,
20	factor inmunitario específico del herpes
	tratamiento contra VIH, United Biomed
	HyperGAM™+CF
25	ImmuMax™
	Immun BCG
	tratamiento inmunitario, Connective
30	inmunomodulador, Evans
	inmunomoduladores, Novacell
	imreg-1™
35	imreg-2
	Indomune
40	inosina pranobex
	interferón, Dong-A (alfa2)
	interferón, Genentech (gamma)
45	interferón, Novartis (alfa)
	interleucina-12, Genetics Ins
	interleucina-15, Immunex
50	interleucina-16, Research Cor
	ISCAR-1
55	J005X
	L-644257
	ácido licomarasminico
60	LipoTher
	LK-409
	LK-410
65	LP-2307
	LT(R1926)

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	LW-50020
	MAF, Shionogi
	derivados de MDP, Merck
10	met-enkefalina, TNI
	metilfulirbutirolactonas
	MIMP TM
15	mirimostim
	vacunas contra mezclas de bacterias, Tem
	MM-1
20	moniliastat
	MPLA, Rib
25	MS-705
	murabutida
	murabutida, Vacsyn
30	derivado dipeptídico de muramilo
	derivados peptídicos de muramilo
	myelopid
35	N-563
	NACOS-6
	NH-765
40	NISV, Proteus
	NPT-16416
45	NT-002
	PA-485
	PEFA-814
50	péptidos, Scios
	peptidoglucano, Pliva
55	Perthon TM , Advanced Plant
	derivado de PGM, Pliva
	Pharmaprojects n.º 1099
60	Pharmaprojects n.º 1426
	Pharmaprojects n.º 1549
	Pharmaprojects n.º 1585
65	Pharmaprojects n.º 1607
	Pharmaprojects n.º 1710

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	Pharmaprojects n.º 1779
	Pharmaprojects n.º 2002
	Pharmaprojects n.º 2060
10	Pharmaprojects n.º 2795
	Pharmaprojects n.º 3088
	Pharmaprojects n.º 3111
15	Pharmaprojects n.º 3345
	Pharmaprojects n.º 3467
	Pharmaprojects n.º 3668
20	Pharmaprojects n.º 3998
	Pharmaprojects n.º 3999
25	Pharmaprojects n.º 4089
	Pharmaprojects n.º 4188
	Pharmaprojects n.º 4451
30	Pharmaprojects n.º 4500
	Pharmaprojects n.º 4689
	Pharmaprojects n.º 4833
35	Pharmaprojects n.º 494
	Pharmaprojects n.º 5217
40	Pharmaprojects n.º 530
	pidotimod
	pimelauida
45	pinafida
	PMD-589
	podofilotoxina, Conpharm
50	POL-509
	poli-ICLC
	poli-ICLC, Yamasa Shoyu
55	poliA-poliU
	polisacárido A
60	proteína A, Berlox Bioscience
	PS34WO
	MAb de pseudomonas, Teijin
65	Psomaglobina
	PTL-78419

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	pirexol
	piriferona
	Retrogen
10	Retropep
	RG-003
	Rhinostat TM
15	rifamaxilo 1
	RM-06
	Rollin
20	romurtida
	RU-40555
	RU-41821
25	anticuerpos de rubéola, ResCo
	S-27609
30	SB-73
	SDZ-280-636
	SDZ-MRL-953
35	SK&F-107647
	SLO4
	SL05
40	SM-4333
	Solutein TM
45	SRI-62-834
	SRL-172
	ST-570
50	ST-789
	lisado de estafago
55	Stimulon TM
	supresina
	T-150R1
60	T-LCEF
	tabilautida
	temurtida
65	Theradigm TM -VHB
	Theradigm TM -VPH

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	Theradigm™-VSH
	THF, Pharm & Upjohn
	THE, Yeda
10	timaifasina
	fracciones de las hormonas del timo
	timocartina
15	timolinfotropina
	timopentina
	análogos de timopentina
20	timopentina, Peptech
	fracción 5 de timosina, Alpha
25	timolestimulina
	timotrinano
	TMD-232
30	TO-115
	factor de transferencia, Viragen
	tuftsina, Selavo
35	ubenimex
	Ulsastat™
40	ANGG
	CD-4+
	Collag+
45	COLSF+
	COM+
	DA-A+
50	GAST
	GF-TH+
	GP-120-
55	IF+
	IF-A+
60	IF-A-2+
	IF-B+
	IF-G+
65	IF-G-1B+
	IL-2+

ES 2 311 921 T3

TABLA 1 (continuación)

5	IL-12+
	IL-15+
	IM+
10	LHRH
	LIPCOR+
	LYM-B+
15	LYM-NK+
	LYM-T+
	OPI+
20	PEP+
	PHG-MA+
25	RNA-SYN
	SY-CW
	TH-A-1+
30	TH-5+
	TNF+
35	UN

Dosis

El compuesto de sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de utilidad en la presente invención puede administrarse a seres humanos en una cantidad en el intervalo desde aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, más preferiblemente desde aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 75 mg/kg/día, y lo más preferiblemente desde aproximadamente 5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

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

Los inmunomoduladores y inmunoestimuladores de utilidad en la presente invención pueden administrarse en cantidades inferiores a las convencionales en la técnica. Por ejemplo, la timosina alfa 1 y la fracción 5 de timosina se administran habitualmente a seres humanos para el tratamiento de infecciones por HepB en una cantidad de aproximadamente 900 g/m², dos veces a la semana (Hepatology (1988) 8: 1270; Hepatology (1989) 10: 575; Hepatology (1991) 14: 409; Gastroenterology (1995) 108: A1127). En los procedimientos y composiciones de la presente invención, esta dosis puede estar en el intervalo desde aproximadamente 10 g/m², dos veces a la semana a aproximadamente 750 g/m², dos veces a la semana, más preferiblemente desde aproximadamente 100 g/m², dos veces a la semana a aproximadamente 600 g/m², dos veces a la semana, lo más preferiblemente desde aproximadamente 200 g/m², dos veces a la semana a aproximadamente 400 g/m², dos veces a la semana. El interferón alfa habitualmente se administra a seres humanos para el tratamiento de las infecciones por HepC en una cantidad desde aproximadamente 1 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana a aproximadamente 10 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana (Simon y cols., (1997) Hepatology 25: 445-4481. En los procedimientos y composiciones de la presente invención, esta dosis puede estar en el intervalo desde aproximadamente 0,1 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana a aproximadamente 7,5 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana, más preferiblemente desde aproximadamente 0,5 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana a aproximadamente 5 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana, lo más preferiblemente desde aproximadamente 1 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana a aproximadamente 3 x 10⁶ unidades/persona, tres veces a la semana.

Debido a la eficacia antiviral mejorada contra el virus de la hepatitis de estos inmunomoduladores e inmunoestimuladores en presencia de los compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de utilidad en la presente invención, pueden emplearse cantidades reducidas de otros inmunomoduladores/inmunoestimuladores en los procedimientos y composiciones que se describen en el presente documento. Dichas cantidades reducidas pueden determinarse mediante el control rutinario del virus de la hepatitis en los pacientes infectados que se someten a terapia. Esto puede realizarse, por ejemplo, controlando el ADN del virus de la hepatitis en el suero de los pacientes mediante técnicas de transferencia en ranuras, o transferencia en puntos o de PCR, o midiendo los antígenos superficiales u otros, tales como el antígeno e de la hepatitis, en suero. Los procedimientos de las mismas se describen en Hoofnagle y cols., (1997) New Engl. Jour. Med. 336(5): 347-356, y F.B. Hollinger en Fields Virology, Tercera Ed., Vol. 2 (1996), Bernard N. Fields y cols., Eds., Chapter 86, "Hepatitis B Virus", páginas 2738-2807, Lippincott-Raven, Philadelphia, PA, y las referencias que se citan en ellos.

Los pueden controlarse de forma similar durante la politerapia empleando el compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol y agentes antivirales nucleosídicos y/o nucleotídicos para determinar las dosis eficaces mínimas de cada una.

Las dosis que se describen anteriormente pueden administrarse a un paciente en una dosis única o en subdosis múltiples proporcionales. En este caso, las composiciones monodosis pueden contener cantidades o submúltiplos de las mismas que conformen la dosis diaria. Las dosis múltiples al día también pueden aumentar la dosis diaria total si la persona que recetara el fármaco así lo deseara.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención pueden formularse en forma de composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones pueden administrarse por vía oral, parenteral, por spray para inhalación, por vía rectal, intradérmica, transdérmica o tópica en formulaciones monodosis que contienen transportadores, adyuvantes, y vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, según se desee. La administración tópica también puede suponer el uso de la administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral tal como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, o intrasternal. La formulación de fármacos se describe, por ejemplo, en 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 Decker, Nueva York, N.Y. (1980).

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse está el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean aceites fijos estériles convencionalmente en forma de medio disolvente o de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, son útiles ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables. Puede usarse dimetil acetamida, tensioactivos que incluyen detergentes iónicos y no iónicos, y polietilenglicoles. También son de utilidad las mezclas de disolventes y agentes humectantes tales las que se describen anteriormente.

Los supositorios para la administración rectal de los compuestos que se describen en el presente documento pueden prepararse mezclando el principio activo con un excipiente adecuado no irritante tal como manteca de cacao, monoglicéridos, diglicéridos o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos, o polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas habituales pero líquidas a la temperatura rectal, y que por lo tanto se derretirán en el recto y liberarán el fármaco.

Las formas farmacéuticas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, los compuestos de esta invención se combinan habitualmente 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, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoico, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato sódico, polivinilpirrolidona, y/o alcohol de polivinilo, y después darles forma de comprimidos o encapsularse para la administración adecuada. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, tal como la que puede proporcionarse en una dispersión del compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos, y píldoras, las formas farmacéuticas pueden comprender también agentes tamponadores tales como citrato sódico, o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y píldoras además pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

Para fines terapéuticos, las formulaciones para la administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas, isotónicas y estériles. Estas soluciones y suspensiones pueden prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tengan uno o más de los transportadores o diluyentes que se mencionan para usar en las formulaciones para la administración oral. Los compuestos pueden disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro sódico, y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien y ampliamente conocidos 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 que se usan habitualmente en la técnica, tales como agua. Dichas 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 única forma farmacéutica variará dependiendo del paciente y del modo de administración particular.

Algunos de los compuestos farmacéuticos de esta invención que se administran de acuerdo con los procedimientos de la invención pueden servir de profármacos de otros compuestos de esta invención. Los profármacos son fármacos que pueden convertirse químicamente *in vivo* o *in vitro* mediante los sistemas biológicos en un derivado o derivados activos. Los profármacos se administran esencialmente del mismo modo que los otros compuestos farmacéuticos de la invención. Los ejemplos no limitantes son los ésteres del compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol de esta invención.

Los compuestos de las combinaciones de esta invención y diversos nucleósidos o nucleótidos, pueden ser ácidos o bases. Como tales, pueden usarse formando sales entre sí. Los nucleósidos son compuestos de purina o pirimidina que carecen de un éster de fosfato. Los compuestos de las Fórmulas II, III, IV, V, o VI del presente documento sin un éster de fosfato pero que contienen un resto ácido carboxílico podrían formar 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 de monofosfato, difosfato o trifosfato. Estos ésteres de 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 del pKa del ácido y de la base. Ciertos compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol que se describen en el presente documento son básicos y forman sales de amonio o amonio cuaternario farmacéuticamente aceptables. En el presente caso, las sales de utilidad pueden formarse no sólo con los ácidos farmacéuticamente aceptables, sino también con ácidos biológicamente activos tales como los nucleósidos y nucleótidos que se describen en el presente documento. Estas sales pueden prepararse del modo convencional para preparar sales, tal como es notorio en la técnica. Por ejemplo, se puede tratar la base libre de un compuesto de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol con un análogo de nucleótido de la Fórmula II, III, IV, V, o VI formando una sal. Esto puede realizarse en forma de una reacción química separada, o como parte del procedimiento de formulación. El reactivo limitante en la reacción de formación de sales es o bien el ácido o la base, según lo seleccione el técnico para obtener un resultado biológico adecuado. La formulación puede contener mezclas de sales, ácidos, o bases libres diferentes, según se desee.

Este tipo de sal puede proporcionarse después al paciente en una formulación farmacéuticamente aceptable, en forma de una única sal pura, o como parte de una mezcla. Estos ácidos y bases pueden formularse independientemente y mantenerse en compartimentos separados en la misma formulación si se desea.

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

Régimen del tratamiento

El régimen para tratar a un paciente que padece una infección por el virus de la hepatitis con los compuestos y/o composiciones de la presente invención se selecciona de acuerdo con una variedad de factores, que incluyen 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, farmacocinética y perfiles toxicológicos de los compuestos particulares empleados, y de si se utiliza un sistema de administración de fármacos.

La administración de las combinaciones de fármacos que se describen en el presente documento debería generalmente continuarse durante un periodo de varias semanas a varios meses o años hasta que las valoraciones de virus alcancen niveles aceptables, que indiquen que la infección se ha controlado o erradicado. Tal como se indicado anteriormente, los pacientes que se someten tratamiento con las combinaciones de fármacos que se describen en el presente documento pueden controlarse rutinariamente midiendo el ADN del virus de la hepatitis en el suero de los pacientes mediante técnicas de transferencia en ranuras, o transferencia en puntos o de PCR, o midiendo los antígenos de la hepatitis, tales como el antígeno superficial de la hepatitis B (HBsAg) y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg), 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 del virus de la hepatitis B, es decir, la reducción a niveles no detectables medidos mediante pruebas de hibridación que pueden detectar niveles de 10^5 genomas por ml de suero, y HBeAg en suero a pesar de la presencia continuada de HBsAg. Estos eventos serológicos vienen seguidos de mejoras en las características bioquímicas e histológicas de la enfermedad. El criterio de valoración del éxito del tratamiento en la mayoría de los ensayos de la terapia antiviral es la desaparición de HBeAg y ADN vírico del suero. En los pacientes en los que desaparece el antígeno e, habitualmente se mantiene la remisión y se consigue un estado de portador de HBsAg inactivo. Muchos pacientes finalmente se convierten en HBsAg negativos (véase Hoofnagle y cols., (1997) New Engl. Jour. Med. 336(5): 347-356 para una revisión).

El análisis continuado de los datos obtenidos mediante estos procedimientos permite la modificación del régimen de tratamiento durante la terapia de forma que se administran cantidades óptimas de cada componente en la combi-

nación, y de forma que pueda determinarse también la duración del tratamiento. Así, el régimen de tratamiento/pauta de administración puede modificarse racionalmente durante el transcurso de la terapia de forma que se administren cantidades más bajas de cada uno de los compuestos antivirales que se usan combinados que juntos exhiben una eficacia satisfactoria contra el virus de la hepatitis, y de forma que la administración de dichos compuestos antivirales combinados se continúe sólo mientras sea necesario para tratar la infección con éxito.

Los siguientes ejemplos no limitantes sirven para ilustrar diversos aspectos de la presente invención. La preparación y propiedades de los compuestos distintos del N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se describen únicamente como referencia y/o comparación.

Ejemplo 1

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

Se hidrogenó una solución de 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol (5,14 g, 0,0315 moles), butiraldehído (3,35 ml, 0,0380 moles) y Pd negro (1 g) en 200 ml de metanol (60 psi (4,1 bar)/29°C/21 h). Después de filtrar la mezcla resultante, el filtrado se concentró a vacío a un aceite. El compuesto del título se cristalizó de acetona, y se recrystalizó de metanol/acetona, p.f. aprox. 132°C. La asignación de la estructura se apoyó en los análisis por RMN, espectro infrarrojo y análisis elemental. Análisis calculado 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 1,5-(butilimino)-1,5-didesoxi-D-glucitol, tetraacetato

Se añadió acético anhídrido (1,08 g, 0,0106 moles) al compuesto del título del Ejemplo 1 (0,50 g, 0,0023 moles) en 5 ml de piridina y se agitó durante 17 días a temperatura ambiente. El producto se evaporó en atmósfera de gas nitrógeno. El compuesto del título resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice. La asignación de la estructura se apoyó en los análisis por RMN, espectro infrarrojo y análisis elemental. Análisis calculado para $C_{18}H_{29}NO_9$: 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

La actividad contra el virus de la hepatitis B y el efecto sobre la viabilidad celular de un número de diferentes compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se evaluaron usando un ensayo *in vitro* que empleaba células HepG2.2.15 que segregaban virus de la hepatitis B de forma crónica. El procedimiento que se empleó era esencialmente el descrito en Block y cols. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 2235-2239. Los resultados se muestran en las Tablas 2 y 3.

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 2

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 viabilidad de las células HepG2.2.15

Compuesto y [Concentración] ¹	% Viable DT, ^{2,5}	+/-1	Cantidad relativa de VHB segregado en % del control ³
Control	90 +/-7 (n=4)		100
NBDNJ [200]	94 +/-6 (n=10)		37,0 +/-13 (n=15)
NBDNJ [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]	d.t. ⁴		45,0 +/-30 (n=3)
3 [1000]	d.t. ⁴		5,0 +/-20 (n=3)
4 [200]	93 +/-1 (n=4)		60,0 (n=2)
4 [1000]	91 +/-3 (n=4)		34,0 (n=2)
5 [200]	88 +/-6 (n=4)		0,0 +/-0 (n=3)
5 [1000]	5 +/-5 (n=4)		0,0 +/-0 (n=3)
6 [200]	d.t.		58,0 +/-20 (n=3)
6 [1000]	d.t.		20,0 +/-15 (n=3)

¹Las células 2.2.15 que segregaban VHB de forma crónica (aproximadamente 500.000 por pocillo) se incubaron en presencia del compuesto que se indica durante tres días.

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

³Después de 3 días de incubación en ausencia o presencia de compuesto, los viriones segregados se inmunoprecipitaron del medio de cultivo con anticuerpo monoclonal específico para el antígeno preS1 (Meisel y cols. (1995) Intervirology 37: 330-339; Lu y cols. (1995) Virology 213: 660-665). El ADN vírico presente en los inmunoprecipitados se detectó mediante cuantificación densitométrica del fragmento de ADN del tamaño correcto producido en una reacción en cadena de la polimerasa. La cantidad de ADN amplificado a partir del control (células que no recibieron compuesto) se asume que es 100%. NBDNJ: N-(n-butil-)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol; N-butil DNJ.

Aunque no se realizó la tinción para determinar la viabilidad con azul de tripano, las células aparecían normales (sanas) en el examen microscópico general.

⁵D.T.: desviación típica.

ES 2 311 921 T3

Compuestos:

- 1: N-(3-fenilpropil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol
- 2: N-(n-butil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, tetrabutirato
- 3: N-(2-etilbutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol
- 4: N-(4,4,4-trifluorobutil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol
- 5: N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol
- 6: N-(6,6,6-trifluorohexil)-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 viabilidad de las células HepG2.2.15

Compuesto	[] para una inhibición de la secreción de VHB del 90% ¹	[] para una reducción de MMT del 50% ²
1	0,5-1,0'	100-200
2	>200*s*	SD
3	200*	>200
4	200*	>200
5	200*	>200
6	>200**	>200
7	>200**	>200
8	>200**	>200
9	>200**	>200
10	-200	500

¹en microgramos por ml. y basándose en resultados duplicados de PCR.

²en microgramos por ml.; MTT:

³Sin determinar. *menor concentración analizada.

**no se observó inhibición con la mayor concentración utilizada (200 microgramos/ml).

Compuestos:

- 1: N-(n-nonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol
- 2: N-(n-butil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, diacetato
- 3: 1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, tetracetato
- 4: N,O-(1,6-carbonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

5: N-(n-butil)-2,3-dimetoxi-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

6: N-(n-hexil)-4,6-bencilidin-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

7: N-(n-butil)-3-metoxi-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

8: N-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3-dimetoxi-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol, tetracetato

9: N,O-(1,6-metilencarbonil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

10: N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol

MMT: 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio bromuro.

El ensayo colorimétrico con base de MTT es una medición de la viabilidad celular (Heo y cols. (1990) Cancer Research 50: 3681-3690).

Ejemplo 4

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

El efecto contra el virus de la hepatitis B de (-)-2'-desoxi-3'-tiocitidin-5'-trifosfato (3TC) solo y combinado con N-nonil-DNJ se determinó de acuerdo con Korba ((1996) Antiviral Research 29(1):49-51), usando la estrategia "combostat" (Comstat Program, Combostat Corp., Duluth, MN). El procedimiento combostat supone una dilución seriada de la CI_{90} de cada compuesto. La CI_{90} de N-nonil-DNJ se ha determinado que estaba entre 4 y 10 g/ml (T. Block y G. Jacob, observación no publicada). La CI_{90} para 3TC en las células HepG 2.2.15 (2.2.15) es de 300 nM a 500 nM (Doong y cols. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88: 8495-8499).

Las células 2.2.15, que se describen en Sells y cols. (1987) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84:1005-1009, se mantuvieron en medio RPMI 1640 (Gibco BRL, n.º 31800-022) suplementado con suero bovino fetal al 10%, 200 g/ml de G418 (Gibco BRL 066-1811). Las células se sembraron en matraces de 25 cm² a una confluencia del 80%. Cinco días después, los matraces triplicados recibieron o ningún compuesto, o diluciones seriadas de 3TC solo, o diluciones seriadas de 3TC más N-nonil-DNJ. A los 2, 4, y 6 días de la adición del compuesto (con sustitución de medio en esos días), se determinó la cantidad de ADN de virus de la hepatitis B (VHB) del medio de cultivo mediante análisis por PCR de las partículas de polietilenglicol sedimentadas. Así, en estos experimentos, las partículas encapsuladas no se distinguían de las nucleocápsides. Los productos amplificados por PCR se resolvieron mediante electroforesis en gel de agarosa (1,5% de agarosa), y el fragmento de 538 nucleotídicos se cuantificó mediante barrido de bandas (HP Jet Imager). Se asume que la cantidad de VHB recuperado de las células sin tratar es 100%. Los datos del día 6 se presentan en la Figura 1 en términos de los valores medios de al menos tres matraces diferentes, y el error típico nunca superó el 20%, con un error medio del 12%.

Para cada una de las tres series de datos analizados, la combinación de 3TC más N-nonil-DNJ fue significativamente más eficaz para inhibir la secreción de VHB que cualquiera de los otros compuestos solos. Las conclusiones basadas en el análisis por PCR solo dificultan la asignación de valores de CI_{50} precisos. La extremada sensibilidad y la delicada naturaleza de la PCR, por ejemplo, pueden justificar la incapacidad de lograr una inhibición superior al 90% del VHB mediante 3TC solo, incluso a 300 nM. Cada experimento incluía controles para asegurarse de que la PCR se realizaba en un intervalo de concentraciones de ADN en el que la reacción proporciona resultados proporcionales a la cantidad de ADN de la muestra. La resolución es de aproximadamente 3 veces, es decir, pueden detectarse diferencias de 3 veces en las concentraciones de ADN. La incapacidad de detectar de forma consistente diferencias inferiores a 3 veces probablemente explican la incapacidad de 3TC solo de lograr una inhibición del 90%. Esto sugiere que debe lograrse un estándar de inhibición muy alto para que la PCR detecte la inhibición. Por consiguiente, la tendencia, en tres tiempos diferentes es clara: el efecto combinado de 3TC más N-nonil-DNJ es superior al de cualquiera de los dos compuestos solos, o los efectos aditivos individuales de cada compuesto. Estos datos sugieren que la CI_{50} de 3TC se ha desplazado desde aproximadamente 60 nM a aproximadamente 0,48 nM cuando hay presente 0,016 g/ml de N-nonil-DNJ.

Ejemplo 5

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

Para evaluar la eficacia de N-nonil-DNJ combinado con 3TC (u otros análogos nucleosídicos o nucleotídicos) contra el virus de la hepatitis B en un modelo animal de marmota, primero se realizó un experimento con monoterapia usando solo N-nonil-DNJ. Esto era necesario para determinar si N-nonil-DNJ tiene algún efecto contra VHB en la marmota y, si N-nonil-DNJ tiene un efecto beneficioso, para diseñar un estudio de combinación basándose en las relaciones entre dosis y respuesta de este fármaco solo.

Por lo tanto, se asignó cinco grupos de cuatro animales cada uno (todos los grupos tenían ambos sexos, y todos menos el control tenían dos de cada sexo) a 0, 12,5, 25, 50, y 100 mg/kg/día con administración oral dos veces al día. Estos eran animales salvajes criados en laboratorio. Se infectó a todos los animales con virus de la hepatitis de marmota (WHV) cuando eran neonatos, y habían dado positivo en las pruebas serológicas para el antígeno superficial de WHV. Se extrajeron muestras de sangre una semana antes de la administración (-1 semana), inmediatamente antes de la administración (0 semanas), una vez a la semana durante la administración (1, 2, 3, y 4 semanas), y después de finalizar la administración (5, 6, 8, y 10 semanas).

Hay dos mediciones de la eficacia del fármaco: reducción en del ADN de VHB total (medido mediante PCR cuantitativa), y reducción del ADN de VHB de las cápsides con glucoproteínas superficiales intactas, que es la forma activa del virus (medida mediante un ensayo de inmunoprecipitación de tipo ELISA seguido de PCR cuantitativa). Los experimentos de cultivo celular con N-nonil-DNJ demostraron que este compuesto producía poco o ningún efecto de este compuesto sobre el ADN de VHB total, pero un notable efecto sobre el ADN inmunoprecipitado (IPADN). No es sorprendente que el ensayo de IPADN sea bastante variable; como compensación parcial, se practicaron cuatro ensayos, cada uno de los cuales contenía muestras de todos los animales, pero diferentes subgrupos de las semanas del estudio.

Resumiendo los resultados, N-nonil-DNJ no tuvo ningún efecto sobre las mediciones del ADN de VHB total, que fueron esencialmente constantes para todos los niveles de dosis durante la parte del estudio anterior a la administración y durante la administración. Por otra parte, los niveles de IPADN no fueron constantes durante el periodo del estudio. Los animales con una dosis baja tendían a presentar niveles crecientes de IPADN durante el periodo de administración (semanas 0-4), mientras que los animales con una dosis alta tendían a tener niveles decrecientes de IPADN durante el mismo periodo. Al ajustar una línea recta por las respuestas semanales de cada animal, se obtuvo una diferencia significativa en la pendiente de estas líneas debido o bien a la dosis o al nivel en plasma del fármaco. Los niveles en plasma del fármaco también eran bastante variables: los animales con los niveles más bajos en plasma en su grupo de administración presentaban niveles menores que los animales con los niveles más elevados en plasma del grupo de administración inmediatamente inferior. No se observaron diferencias entre las respuestas de los machos y las hembras en ninguna de las mediciones.

Niveles en plasma

No se encontraron patrones claros para los cambios en los niveles en plasma de N-nonil-DNJ que pudieran estar relacionados con la semana de administración o el tiempo de administración desde la dosis anterior. Debido a que los niveles en plasma en un animal parecían razonablemente consistentes durante la administración, se usó la mediana del nivel plasmático para cada animal para los modelos posteriores. Los niveles en plasma para cada semana del periodo de administración se representan para cada animal en función de la dosis (se añade una pequeña cantidad de ruido aleatorio al nivel de la dosis de forma que puedan distinguirse los puntos que coincidirían en la gráfica) (Figura 2).

ADN de VHB

Los niveles de ADN de VHB fueron esencialmente constantes en el tiempo para cada animal (no se muestran datos). Se produjo una ligera insinuación de relación entre la dosis y la respuesta ya que disminuían los niveles de virus al aumentar los niveles de fármaco, pero tres animales con las dosis más altas tenían niveles de virus muy elevados. No es posible concluir que exista ninguna relación entre la dosis de N-nonil-DNJ y el ADN de VHB total. Es posible que haya dos poblaciones de animales, los que responden (tal como el animal r) y los que no responden (animales i, m, y d), pero sería necesario tener más datos para permitir obtener una conclusión firme sobre este punto.

ADN de VHB inmunoprecipitado

Se produjo una variación sustancial en el ensayo de IPADN, tanto entre tandas del ensayo como en el mismo ensayo (no se muestran datos). Aún así, fue posible observar y obtener un modelo de pendiente durante las semanas 0-4 que generalmente aumenta para los animales con dosis bajas y disminuye para los animales con dosis elevadas. Este cambio en la pendiente era estadísticamente significativo ($p < 0,005$).

Antes de ajustar los modelos a los datos, se aplicó una transformación logarítmica porque: 1) la variación del IPADN aumenta al aumentar los valores de IPADN; la transformación logarítmica arroja valores con una variación casi constante, y 2) es de esperar que los efectos del fármaco aparezcan como multiplicador constante del nivel de IPADN. Debido a que existen valores de IPADN igual a cero, se añadió un valor pequeño (aproximadamente 1/2 del valor más pequeño distinto de cero) a todos los valores antes de la transformación logarítmica.

Se emplearon dos estrategias para modelar los cambios de la pendiente de la semana con la dosis de N-nonil-DNJ: una estrategia de modelo lineal y un modelo no lineal. Ambas estrategias asumen que la velocidad de cambio (lineal) de la medición de $\text{Log}(\text{IPADN})$ durante el periodo de administración es la medición "correcta" que refleja el efecto del fármaco sobre el virus. Ambas estrategias se ajustan en etapas, y la primera etapa es común para ambas estrategias. Primero, se ajusta un modelo de regresión de línea recta simple usando las semanas 0-4 para predecir $\text{Iog}(\text{IPADN}+10)$ por separado para cada animal mediante una combinación de las tandas. En la segunda etapa, la variable de la respuesta es la pendiente que se ajusta en la primera etapa.

ES 2 311 921 T3

Para la estrategia lineal, se ajusta un modelo con una pendiente por semana como respuesta, donde la tanda se considera un bloque, la dosis tiene un efecto significativo (casi todo este efecto se debe a la pendiente de la dosis) y el error relevante para analizar el efecto de la dosis es la variación entre los animales tratados del mismo modo (después de los ajustes para considerar las tandas como bloques). Esto es similar al uso de los datos de calibrado en cada tanda para ajustar primero los datos de cada tanda a una concentración de ADN vírico común; la diferencia estriba en que aquí, se usan los datos de las marmotas para el ajuste de las tandas en lugar de únicamente para los datos de calibrado.

Para la estrategia no lineal, se ajusta un modelo logístico de cuatro parámetros con la pendiente en función de la semana como respuesta y la dosis como variable independiente. De nuevo, la tanda se considera como un bloque, pero dado que ninguna de las tandas cuenta con todas las semanas, no es posible reflejar los bloques en la estrategia no lineal. A pesar de eso, el modelo no lineal arroja una dosis de CE_{50} de 7,88 mg/kg/dos veces al día. La pendiente máxima media observada era de 2,71 Log(IPADN g/ml)/semana adicional, o un aumento de aproximadamente 150%/semana, la pendiente mínima media observada con N-nonil-DNJ era de 0,31 Log(IPADN g/ml)/semana menos, o aproximadamente un descenso de aproximadamente 25%/semana. Las pendientes, el modelo ajustado, las estimaciones de los parámetros a partir del modelo, y los errores típicos aproximados para estos parámetros se muestran todos en la Figura 3. Los datos indican una dosis eficaz aproximada en monoterapia de N-nonil-DNJ en marmotas de aproximadamente 16 mg/kg/día. Ya sea en marmotas o en seres humanos, la dosis eficaz tanto de N-alquil-DNJ como de agente antiviral nucleosídico o nucleotídico administrado combinado con este puede administrarse en dos subdosis diarias iguales (es decir, dos veces al día).

Las Figuras 2 y 3 muestran letras que indican los animales. La Tabla 4 muestra dos de los códigos de los animales, el sexo y la dosis.

TABLA 4

Códigos de los animales, sexo y dosis

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

Ejemplo 6

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

La actividad combinada de N-nonil-DNJ y del análogo nucleosídico 3TC puede evaluarse usando el modelo de infección por el virus de la hepatitis B en marmotas. Pueden utilizarse 28 marmotas con infección persistente por el virus de la hepatitis de marmota (WHV). Los grupos de marmotas pueden tratarse por vía oral con 3TC solo (una vez al día), con N-nonil-DNJ solo (dos veces al día), o con combinaciones de los dos fármacos. La actividad antiviral de los fármacos y combinaciones individuales puede evaluarse midiendo el ADN de WHV en suero durante el tratamiento, y comparando los resultados de los grupos tratados con los controles tratados con placebo.

Pueden utilizarse 28 marmotas con infección persistente por WHV establecida, todas las cuales se infectaron experimentalmente con WHV durante la primera semana de vida. Todas pueden ser WHsAg positivas en el momento en el que se inicia el estudio.

Puede usarse un total de ocho grupos experimentales. Las marmotas de cada grupo pueden estratificarse basándose en el género, peso corporal y edad. 3TC puede administrarse por vía oral en forma de una suspensión acuosa de comprimidos de Epivir (Glaxo-Wellcome) una vez al día. También puede administrarse N-nonil DNJ por vía oral en solución acuosa, en dos dosis fraccionadas. El tratamiento con ambos fármacos puede continuarse con la administración de 4 a 5 ml de alimento líquido semisintético para marmotas para asegurar la ingestión completa de los fármacos.

Los grupos experimentales pueden ser los siguientes:

N.º del grupo	(mg/kg/día)	3TC (mg/kg/día)	N-nonil-DNJ
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 (50 mg/kg de ketamina, 5 mg/kg de zilazina), pesarse y obtener muestras de sangre antes del tratamiento inicial, a intervalos de una semana durante el periodo de seis semanas de tratamiento, y a las 1, 2, y 4 semanas después del tratamiento. El suero puede recolectarse y dividirse en alícuotas. Una alícuota puede usarse para el análisis del ADN de WHV mediante hibridación por transferencia de puntos y de WHsAg mediante ELISA. Los hemogramas y las pruebas bioquímicas clínicas pueden obtenerse antes del tratamiento y al final del tratamiento. Una segunda alícuota puede mantenerse como muestra para el archivo. Las otras alícuotas de suero pueden usarse para el análisis de fármacos y para análisis especiales de ADN de WHV.

Ejemplo 7

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

La actividad contra el virus de la hepatitis B y el efecto sobre la viabilidad celular de un número de diferentes compuestos de N-sustituido-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol se evalúa usando un ensayo *in vitro* que empleaba células HepG2.2.15 que segregaban virus de la hepatitis B de forma crónica. El procedimiento que se empleó es esencialmente el descrito en Block y cols. (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2235-2239. Los compuestos son de la Fórmula I, en la que R es: 4-(4-trifluorometilfenil)-butilo, 4-(4-trifluorometilfenil)-butano-1-carbonilo, 4-(4-trifluorometiloxifenil)-butilo, 4-(4-trifluorometiloxifenil)-butano-1-carbonilo, 2-ciclohexiletilo, 2-(4-tiapiiran)-etilo, 5-(morfolinil)-pentilo, 4-(4-piridineoxi)-butilo, 3-(3-piridil)-propilo, 4-(4-trifluorometiltiafenil)-butilo, 7-(trifluorometilsulfonil)-heptilo, 4-(4-trifluorometiltiafenil)-butilo, 8-(trifluorometilsulfonilamino)-octilo, 12,12,12-trifluoro-6,8-dioxa-dodecilo, 10,10,10-trifluoro-5-oxa-decilo, 12,12,12,11,11-pentafluoro-6-oxadodecilo, 9,9,9-trifluoro-2-oxa-nonilo, 5-(4-trifluorometilfenil)-4-oxa-butilo, 4-(4-trifluorometilfenil)-3-oxa-propilo, 4-(4-trifluorometilfenil)-3-oxa-propanoilo, 5-ciclohexil-4-oxabutilo, 5-(4-trifluorometoxifenil)-4-oxa-butilo y 5-(4-trifluorometiltiafenil)-4-oxa-butilo.

Habiéndose descrito así la invención, será obvio que la misma puede variarse de muchas formas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Uso de N-(8,8,8-trifluorooctil)-1,5-didesoxi-1,5-imino-D-glucitol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una infección por un virus de la hepatitis en un mamífero.
2. El uso de la reivindicación 1, en el que la infección por un virus de hepatitis es una infección de hepatitis B.
3. El uso de la reivindicación 1, en el que la infección por un virus de hepatitis es una infección de hepatitis C.
- 10 4. El uso de la reivindicación 1, en el que el mamífero es un ser humano.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIG.1

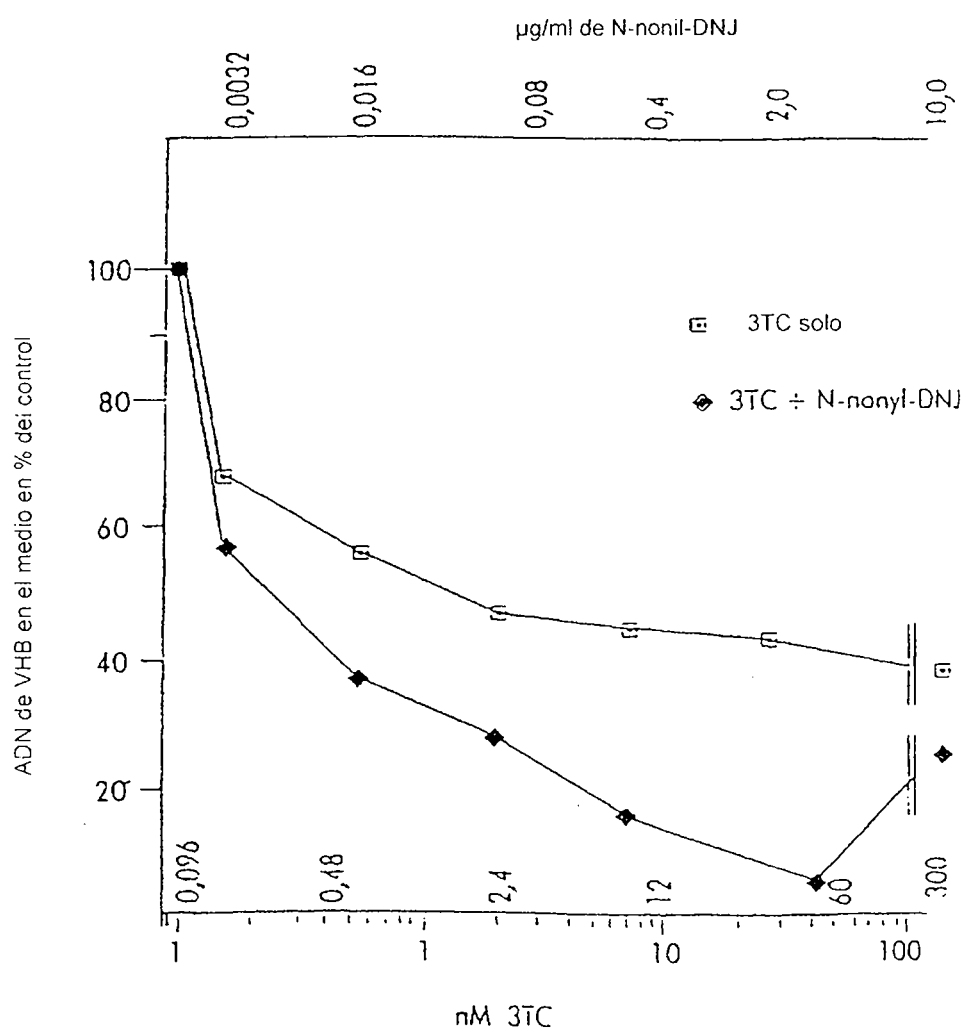


FIG.2

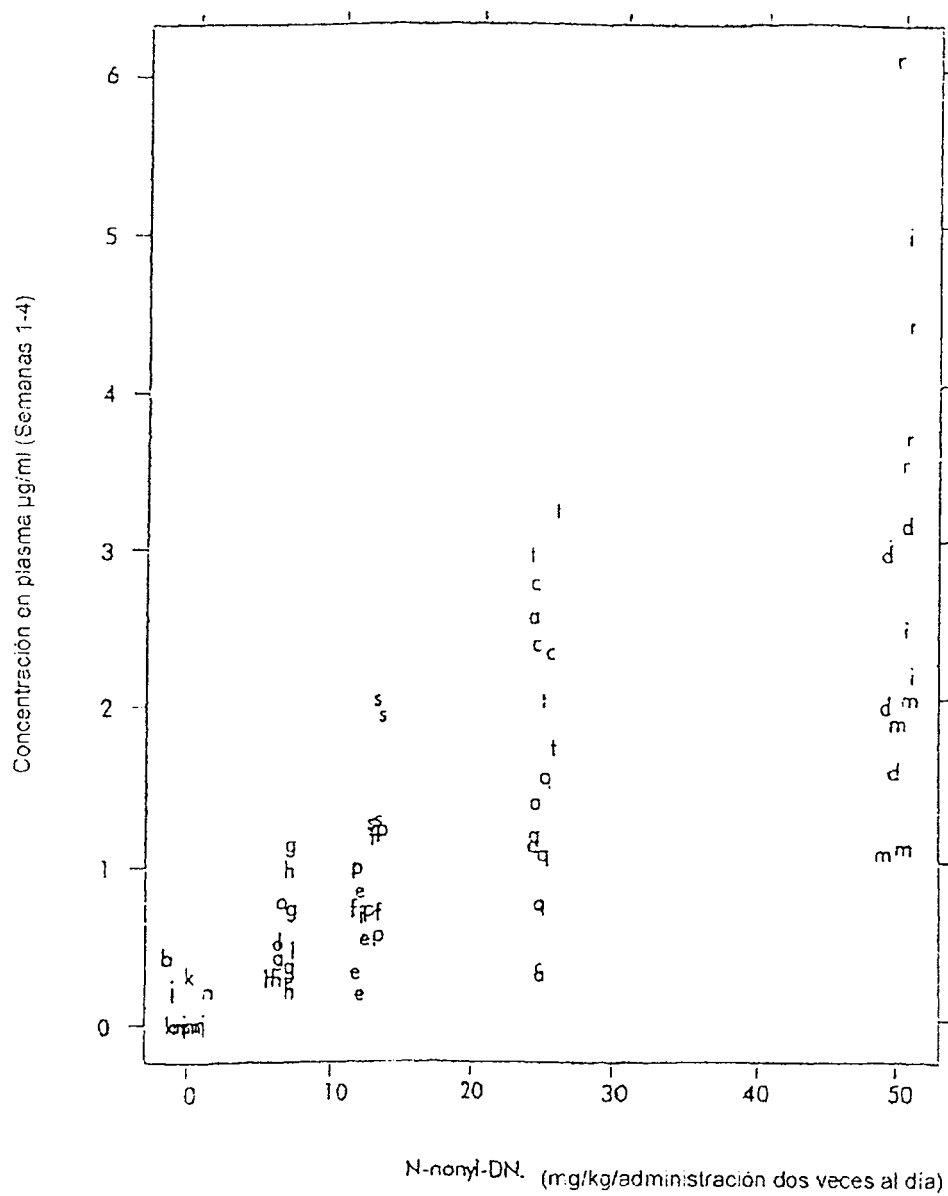


FIG.3

