

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 870 521**

51 Int. Cl.:

A61K 31/6615	(2006.01)	C07F 9/06	(2006.01)
A61K 47/60	(2007.01)		
A61P 3/14	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 13/02	(2006.01)		
A61P 17/00	(2006.01)		
A61P 19/06	(2006.01)		
A61P 19/08	(2006.01)		
A61P 19/10	(2006.01)		
A61P 35/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.12.2016 PCT/EP2016/080657**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.06.2017 WO17098047**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.12.2016 E 16819297 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.03.2021 EP 3386548**

54 Título: **Derivados de inositol para su uso en la cristalización patológica**

30 Prioridad:

11.12.2015 EP 15199682
07.04.2016 EP 16164299
07.06.2016 EP 16173422

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2021

73 Titular/es:

ETH ZÜRICH (50.0%)
ETH Transfer, Rämistrasse 101
8092 Zürich, CH y
UNIVERSITÄT BERN (50.0%)

72 Inventor/es:

IVARSSON, MATTIAS;
CASTAGNER, BASTIEN;
LEROUX, JEAN-CHRISTOPHE y
PASCH, ANDREAS

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 870 521 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de inositol para su uso en la cristalización patológica

- 5 La presente invención se refiere al uso de compuestos farmacéuticos para tratar o prevenir dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio.

Antecedentes de la invención

- 10 Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) padecen una deposición mineral acelerada en los tejidos blandos, especialmente en el sistema vascular, debido a una pérdida en la hemostasia de los factores que regulan los procesos de biomineralización del cuerpo. Dichos depósitos conducen a la rigidización de las paredes arteriales, que finalmente produce un aumento de la presión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, caudal sanguíneo coronario reducido, una alteración en el funcionamiento endotelial y daños en la microcirculación de riñones y cerebro. Como resultado, la mortalidad por todas causas de los pacientes de ERC aumenta exponencialmente a medida que la función renal disminuye. Las concentraciones fisiológicas de calcio y fosfato en la sangre están cerca de la sobresaturación. Los componentes de la sangre tales como fetuína A interactúan con el calcio y el fosfato para formar nanopartículas solubles denominadas partículas de calciproteína (PCP) que evitan la precipitación y dan como resultado la calcificación en condiciones normales. Las denominadas PCP primarias son amorfas, y tienen de forma típica un diámetro hidrodinámico de menos de 100 nm, y maduran con el tiempo para reorganizarse en las PCP secundarias cristalinas que tienen un diámetro hidrodinámico de más de 100 nm. Posteriormente, las PCP secundarias prosiguen con la calcificación e inician respuestas patológicas.

- 25 Un agente farmacéutico capaz de reducir la propensión a la progresión de las PCP primarias para dar PCP secundarias y, por tanto, finalmente capaz de reducir la cristalización patológica, tendría de esta forma un valor terapéutico significativo. Hasta la fecha, no existe ninguna terapia autorizada o clínicamente validada para la reducción o la prevención de las calcificaciones vasculares.

- 30 Los derivados de inositol fosfatos tales como fitato (IP6) se divulgaron en las menciones siguientes como agentes adecuados en el tratamiento de patologías asociadas a trastorno del calcio:

- 35 GRASES F *ET AL*: "PHYTATE (IP6) IS A POWERFUL AGENT FOR PREVENTING CALCIFICATIONS IN BIOLOGICAL FLUIDS: USEFULNESS IN RENAL LITHIASIS TREATMENT", *ANTICANCER RESEARCH - INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER RESEARCH Y TREATMENT*, INTERNATIONAL INSTITUTE OF ANTICANCER RESEARCH, vol. 19, n.º 5A, 1 enero de 1999, páginas 3717-3722

Documento EP 2 324 835 A2

- 40 Documento EP 2 022 501 A1

Documento WO 2010/018278 A2

- 45 FELIX GRASES *ET AL*: "Phytate (Myo-inositol hexakisphosphate) inhibits cardiovascular calcifications in rats", *FRONTIERS IN BIOSCIENCE*, vol. 11, n.º 1, 1 enero de 2006, páginas 136-142

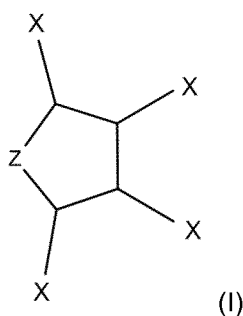
Por lo tanto, el problema subyacente a la presente invención es proporcionar una intervención farmacológica eficaz para reducir la cristalización patológica. Este problema se resuelve mediante la materia sujeto de las reivindicaciones independientes.

50 Descripción

La presente invención se refiere al uso de derivados de inositol fosfatos de fórmula (II) como se definen en las reivindicaciones pendientes 1 a 3.

- 55 La presente descripción se refiere al uso de inositol fosfatos, sulfatos, y/o tiofosfatos de inositol con o sin la adición covalente de poli(etilenglicol) (PEG) o poliglicerol, para prevenir o reducir la cristalización patológica en tejidos blandos.

- 60 De acuerdo con un primer aspecto de la presente descripción, un compuesto descrito mediante una fórmula general (I)



se proporciona para su uso en terapia o prevención de dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio, en la que

- 5
- Z es $(\text{CHX})_p\text{CHX}(\text{CHX})_q$;
 - cada uno de p y q, independientemente entre sí, tienen un valor de 0 a 2, con la condición de que (p+q) tiene un valor de 0, 1 o 2;
 - uno o dos o tres X pueden ser R^1 y el resto de X independientemente entre sí se seleccionan entre OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , y OSO_3^- , con la condición de que no todo X es OPO_3^{2-} y no todo X es OSO_3^- ; y
 - R^1 comprende una función de solubilidad R^2 seleccionada del grupo que incluye
 - un polietilenglicol o
 - un poliglicerol.

15 Las dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio para las que los compuestos de la presente invención son especialmente útiles incluyen la calcificación vascular, arteriopatía coronaria, rigidización vascular, calcificación valvular, nefrocalcinosis, calcinosis cutis, piedras en el riñón, condrocalcinosis, osteoporosis, infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular (especialmente en pacientes con enfermedad renal crónica), progresión de la enfermedad renal crónica y del fracaso de los injertos de trasplante renal. Se ha demostrado que la cristalización patológica está asociada a la mortalidad por todas las causas de pacientes con enfermedad renal crónica, por tanto, los compuestos de la presente invención están indicados para los pacientes con enfermedad renal crónica, de una forma general.

25 Otras dolencias que se beneficiarán de un tratamiento con los compuestos de la invención son la arteriopatía periférica, isquemia crítica de la extremidad, calcifilaxia, calcificación arterial general infantil, estenosis aórtica, aterosclerosis, pseudogota, hiperoxaluria primaria y pseudoxantoma elástico.

30 En el contexto de la presente memoria descriptiva, "arteriopatía periférica" se refiere a un estrechamiento de las arterias periféricas en dirección a las piernas (lo más habitualmente), estómago, brazos y cabeza. Los síntomas incluyen cojera intermitente (dolor en la pierna al caminar que desaparece al descansar), úlceras cutáneas, piel azulada, piel fría, o poco crecimiento de uñas y cabello.

35 En el contexto de la presente memoria descriptiva, "isquemia crítica de la extremidad" se refiere a una obstrucción grave de las arterias que reduce notablemente el flujo sanguíneo hacia las extremidades, y progresa hasta el punto de dolor grave e incluso úlceras cutáneas, escaras, o gangrena. La isquemia crítica de la extremidad es un estado muy grave de la arteriopatía periférica.

40 En el contexto de la presente memoria descriptiva, "calcifilaxia" o "arteriopatía urémica calcificada" se refiere a un síndrome de calcificación vascular, trombosis y necrosis cutánea.

45 En el contexto de la presente memoria descriptiva, "pseudogota", también conocida como "enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio dihidrato (PCPD)" o "artropatía por pirofosfato" se refiere a un trastorno reumatológico que se considera producido por la acumulación de cristales de pirofosfato de calcio en tejidos conectivos, especialmente articulaciones, tales como la articulación de la rodilla.

50 En el contexto de la presente memoria descriptiva, la expresión "calcificación arterial general infantil" (GACI) se refiere a un trastorno que afecta al sistema circulatorio que resulta evidente antes del nacimiento o en los primeros meses de vida, y que se caracteriza por una calcificación anómala de las arterias y el engrosamiento de las paredes arteriales. Estos cambios producen estenosis y rigidez de las arterias, dando como resultado insuficiencia cardíaca en algunos individuos afectados, con signos y síntomas que incluye dificultad respiratoria, edema, cianosis, hipertensión y cardiomegalia.

55 Existe cierto grado de flexibilidad en la composición óptima para el ligando aniónico, así como para la función de solubilidad polimérica. Sin pretender imponer ninguna teoría, los inventores teorizan que esto se debe al hecho de

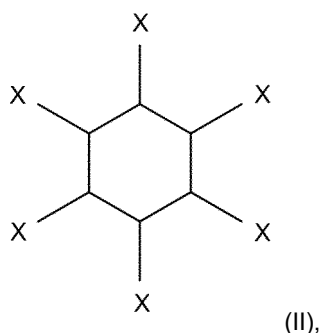
que las interacciones que proporcionan beneficio terapéutico pueden consistir principalmente en interacciones electrostáticas entre aniones y cationes pequeños, junto con impedimento estérico, y ambos fenómenos son, en términos de requisitos de encaje de la interacción molecular, menos selectivos que, por ejemplo, una interacción proteína-ligando.

5 En determinadas realizaciones, R^1 es R^2 y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

10 En determinadas realizaciones, R^1 es o comprende un polietilenglicol o un poliglicerol, y R^1 tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

15 En determinadas realizaciones, R^1 es o comprende un polietilenglicol o un poliglicerol, y R^1 tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una fórmula general (II)



en la que

- 25 - uno o dos o tres X son R^1 y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$, y OSO_3^- y
 - R^1 es un polietilenglicol o un poliglicerol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

30 Se entiende que las líneas rectas de la fórmula II indican que la estereoquímica de los átomos de carbono individuales del anillo no está definida. Se entiende que la fórmula abarca cualquier diastereómero.

35 En determinadas realizaciones, R^1 es un polietilenglicol.

En determinadas realizaciones, R^1 es un polietilenglicol descrito mediante la fórmula $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-$ o $R^3-(O-CH_2-CH_2)_n-O-$ y R^3 es hidrógeno, metilo o etilo, y n tiene un valor de 2 a 200.

40 En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 3 a 200.

En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 3 a 20. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 10 a 30. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 9 a 45.

45 En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 7 a 11.

En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 2. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 7. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 9. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 11. En determinadas realizaciones, n tiene un valor de 45.

50 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), un X es R^1 y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO_3^{2-} , $OPSO_2^{2-}$, y OSO_3^- ; y R^1 es un polietilenglicol o un poliglicerol que tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

55

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), un X es R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻, y OSO₃; y R¹ es un polietilenglicol o un poliglicerol que tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

5

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- un X es R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻; y
- 10 - R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

15 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- un X es R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

20

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II) y

- 25 - dos X son R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻, y OSO₃; y
- cada R¹ se selecciona, independientemente entre sí, de un polietilenglicol y un poliglicerol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), dos X son R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻, y OSO₃; y cada R¹ independientemente entre sí es un polietilenglicol o un poliglicerol que tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

35

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), dos X son R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻, y OSO₃; y cada R¹ independientemente entre sí es un polietilenglicol o un poliglicerol que tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol a 2000 g/mol, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

40

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- 45 - dos X son R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar
 - entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

50

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

55

- dos X son R¹ y el resto de X son OPSO₂²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar
 - entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

60

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

65

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- dos X son R¹ y el resto de X son OSO₃⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar

- 5
- entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

10 y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II) y

- 15
- tres X son R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OP₂SO₂²⁻, y OSO₃⁻; y
 - cada R¹ se selecciona, independientemente entre sí, de un polietilenglicol y un poliglicerol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

20 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), tres X son R¹ y el resto de X independientemente de cualquier otro X puede ser OPO₃²⁻, OP₂SO₂²⁻, y OSO₃⁻; y cada R¹ independientemente entre sí es un polietilenglicol o un poliglicerol que tiene una masa molar

- 25
- entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol, o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol a 2000 g/mol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- tres X son R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar

- 35
- entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

40 y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

- 45
- tres X son R¹ y el resto de X son OP₂SO₂²⁻; y
 - R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar

- 50
- entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula general (II), en la que

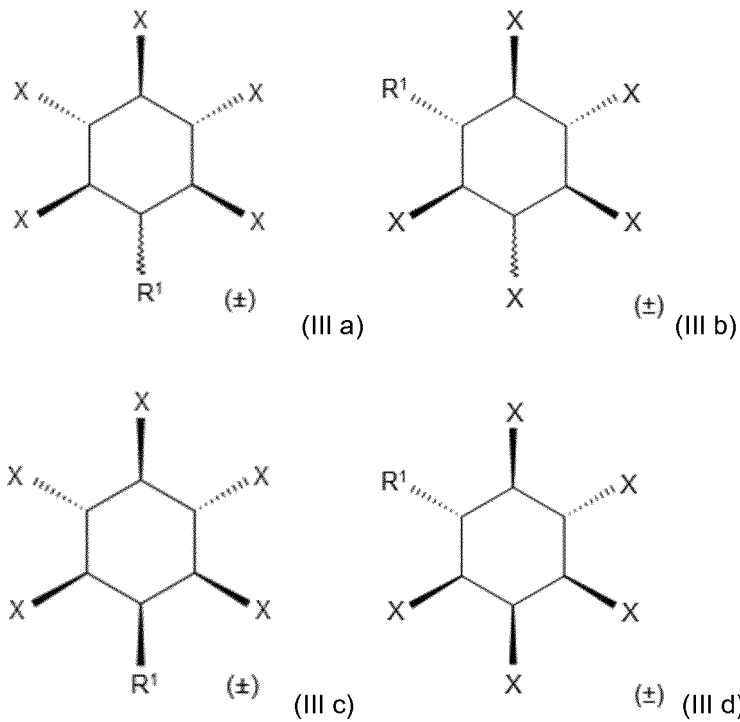
- 55
- tres X son R¹ y el resto de X son OSO₃⁻; y
 - R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar

- 60
- entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol o
 - entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol o de aprox. 2000 g/mol;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

65 En determinadas realizaciones, el compuesto se caracteriza mediante una fórmula general (III a), (III b), (III c) o

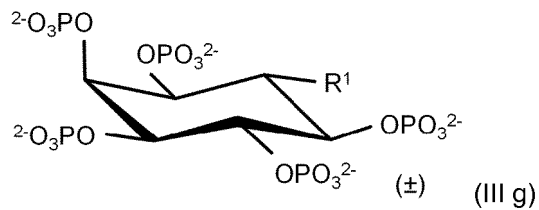
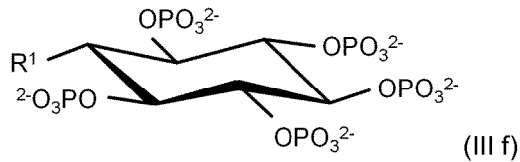
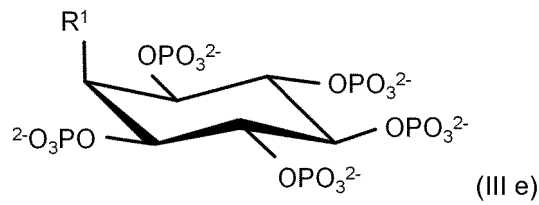
(III d):

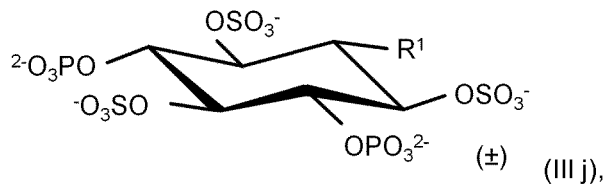
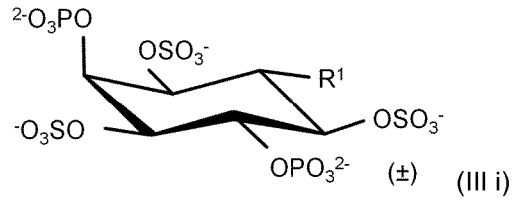
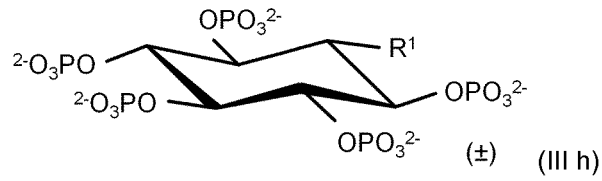


5 en las que cada X (independientemente) y R¹ tienen el significado detallado anteriormente y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se caracteriza mediante una fórmula general (III e), (III f), (III g), (III h), (III i) o (III j):

10



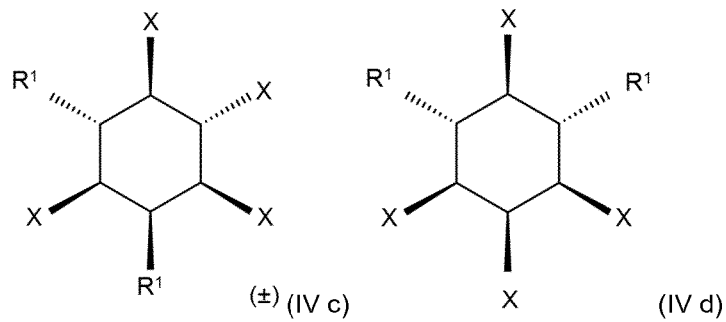
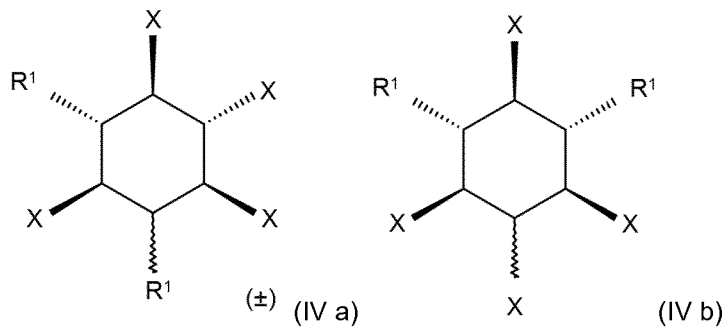


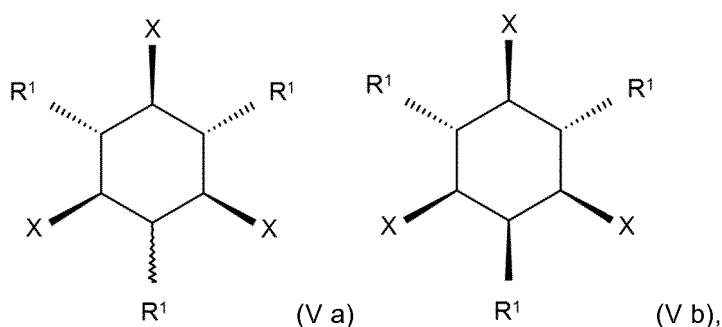
en las que R¹ tiene el significado detallado anteriormente y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

5 En determinadas realizaciones, más de un R¹ está presente y cada R¹ es el mismo que cualquier otro R¹.

En determinadas realizaciones, el compuesto se caracteriza mediante una fórmula general (IV a), (IV b), (IV c), (IV d), (V a) o (V b)

10





5 en las que cada X (independientemente) y R¹ tienen el significado detallado anteriormente y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas. En determinadas realizaciones, uno o dos o tres X son R¹ y el resto de X son

- todos OPO₃²⁻ o
- todos OPSO₂²⁻ o
- todos OSO₃⁻.

10

En determinadas realizaciones,

- uno o dos o tres X son R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre

15

100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol.

En determinadas realizaciones,

- uno o dos o tres X son R¹ y el resto de X son OPSO₂²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre

20

100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol.

En determinadas realizaciones, tres X son R¹.

25 En determinadas realizaciones, un X es R¹ y de los restantes X

- tres X son OSO₃⁻ y dos X son OPSO₂²⁻; o tres X son OSO₃⁻ y dos X son OPO₃²⁻; y
- R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre

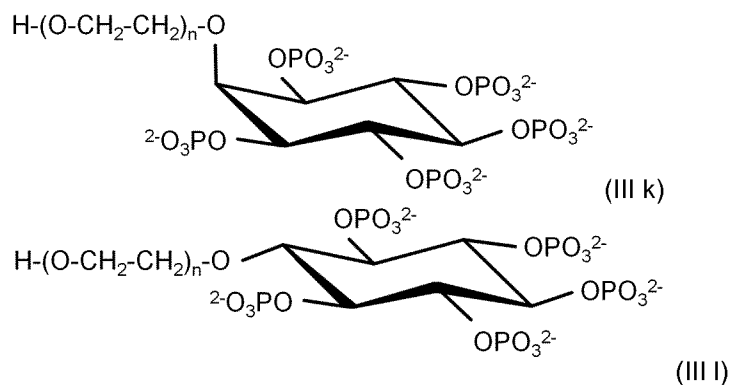
30

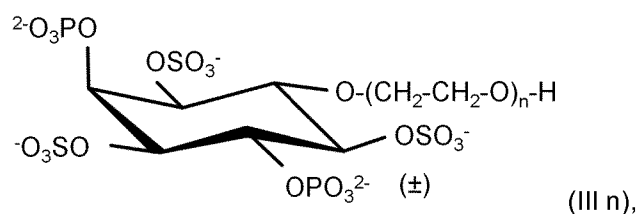
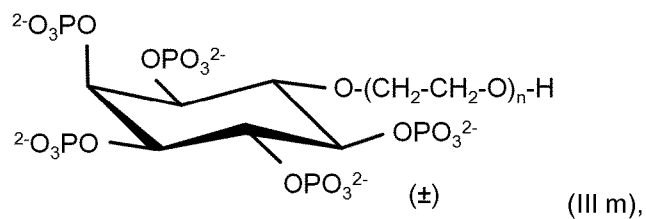
100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol o de aprox. 2000 g/mol.

En determinadas realizaciones, R¹ es o comprende un polietilenglicol caracterizado por una fórmula R³-(O-CH₂-CH₂)_n- o R³-(O-CH₂-CH₂)_n-O- y R³ es hidrógeno, metilo o etilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una fórmula general (III k), (III l), (III m) o (III n)

35

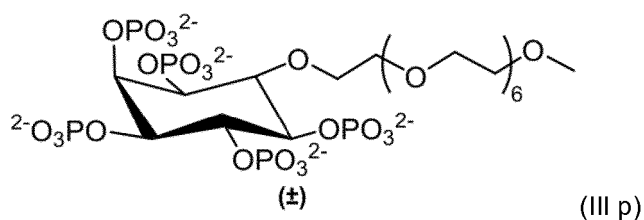
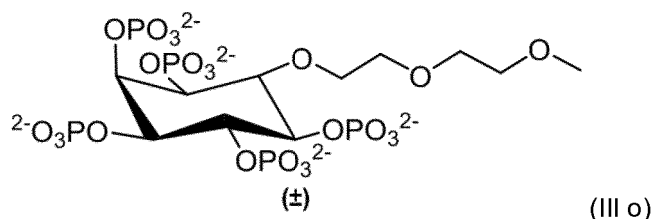




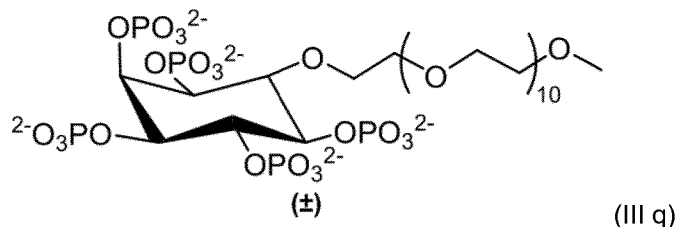
5 en la que n tiene un valor de 2 a 200. En determinadas realizaciones, n es 2 o n es de 7 a 50. En determinadas realizaciones, n es 2, 7 a 12 o de 40 a 50. En determinadas realizaciones, n es 2, 7, 9, 11 o 45. El compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

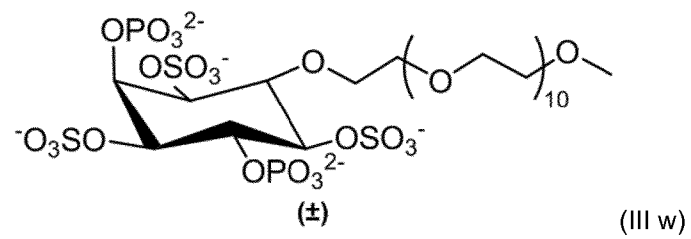
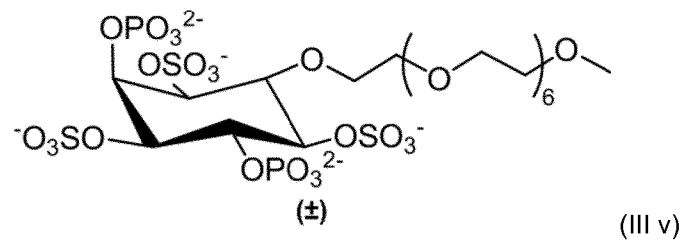
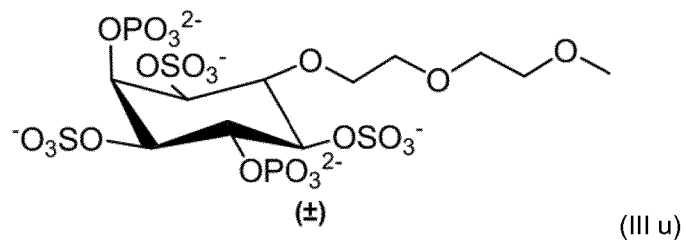
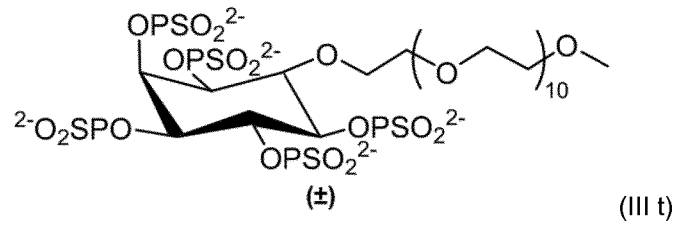
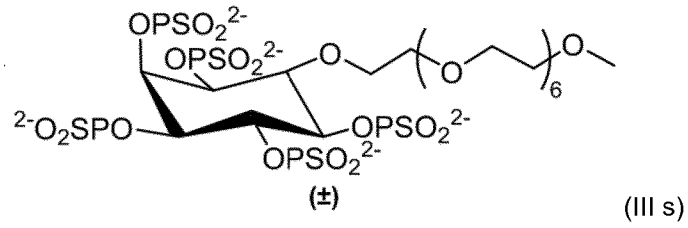
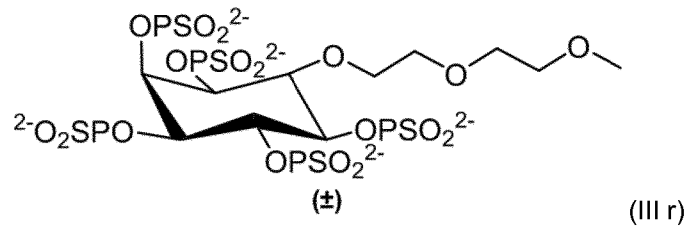
10 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una fórmula general (III k), (III l), (III m) o (III n), en la que n tiene un valor de 3 a 200, especialmente de 7 a 50, más especialmente de 7 a 12 o de 40 a 50, incluso más especialmente 9 o 45, y el compuesto se utilizar para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

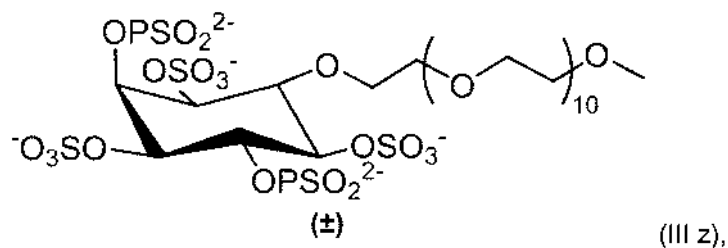
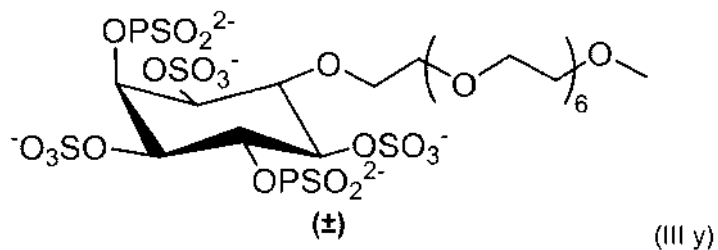
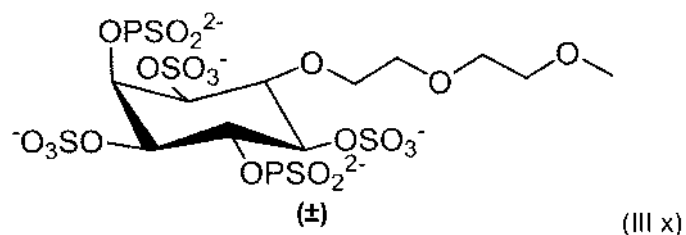
En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una cualquiera de las fórmulas (III o), (III p), (III q), (III r), (III s), (III t), (III u), (III v), (III w), (III x), (III y) o (III z)



15







y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

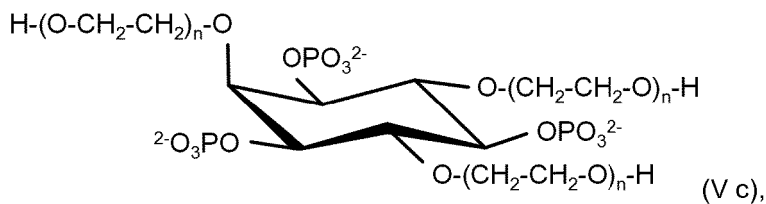
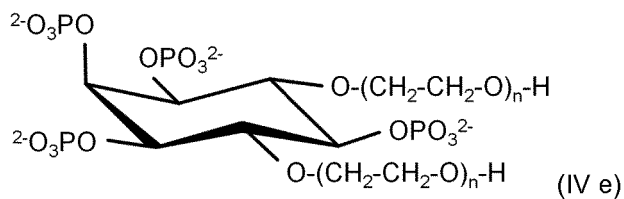
5 Con respecto a los sustituyentes (OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , OSO_3^-) y la longitud de los restos de PEG,

- la fórmula (III m) con $n = 2$ corresponde a la fórmula (III o) / compuesto INS-2001;
- la fórmula (III m) con $n = 7$ corresponde a la fórmula (III p) / compuesto INS-2031;
- la fórmula (III m) con $n = 11$ corresponde a la fórmula (III q) / compuesto INS-2041;

- 10
- la fórmula (III n) con $n = 2$ corresponde a la fórmula (III u) / compuesto INS-4001;
 - la fórmula (III n) con $n = 7$ corresponde a la fórmula (III v) / compuesto INS-4031; y
 - la fórmula (III n) con $n = 11$ corresponde a la fórmula (III w) / compuesto INS-4041.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una fórmula general (IV e) o (V c)

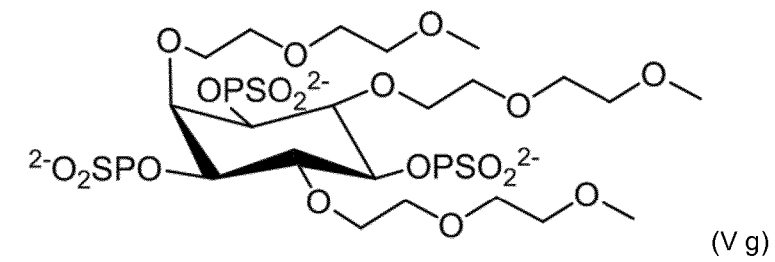
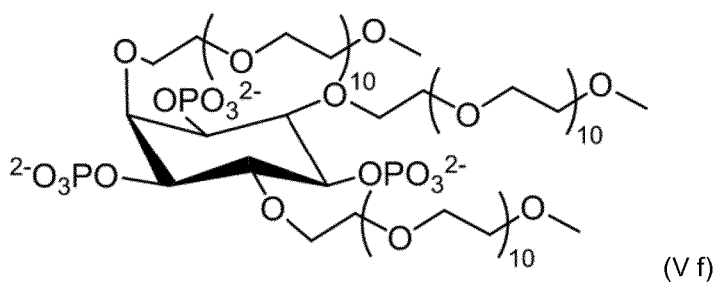
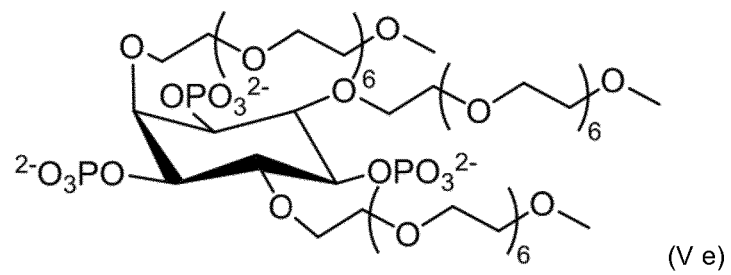
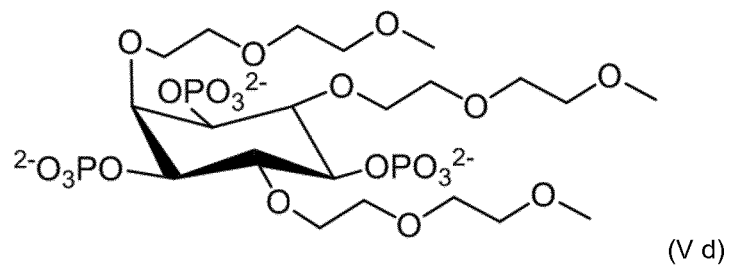
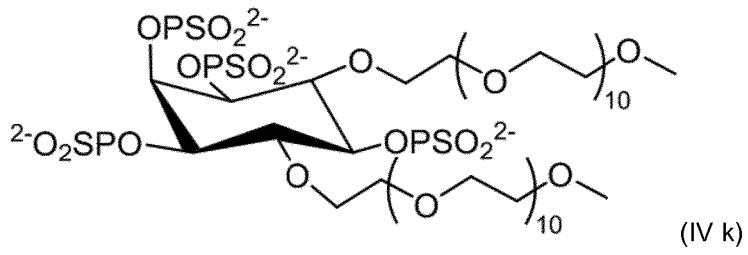
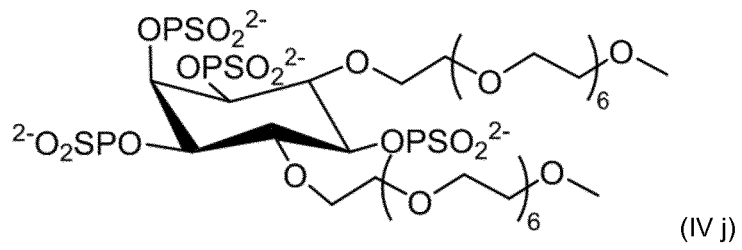
15

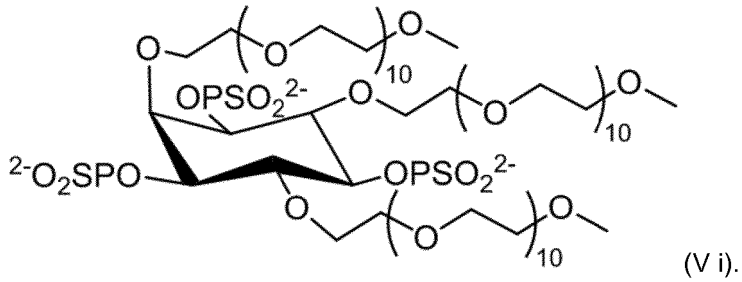
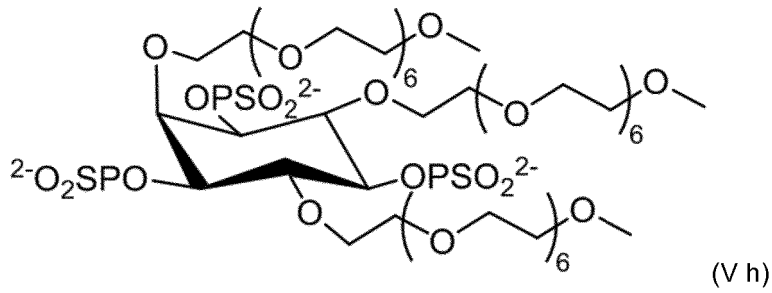


en la que n tiene un valor de 2 a 200, especialmente 2 o de 7 a 50, más especialmente 2, de 7 a 12 o de 40 a 50, incluso más especialmente 2, 7, 9, 11 o 45, y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

20

Una realización de la presente descripción que muestra una actividad especialmente alta es el uso de 2-PEG-IP5



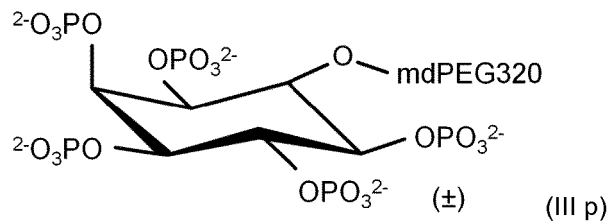
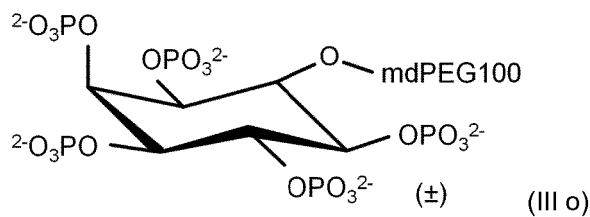


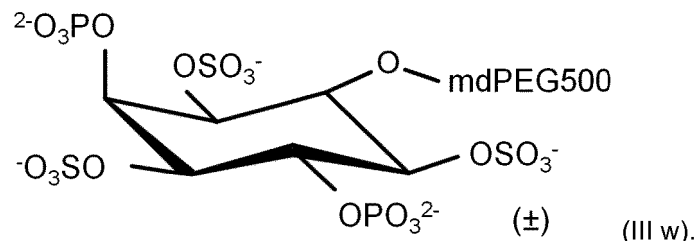
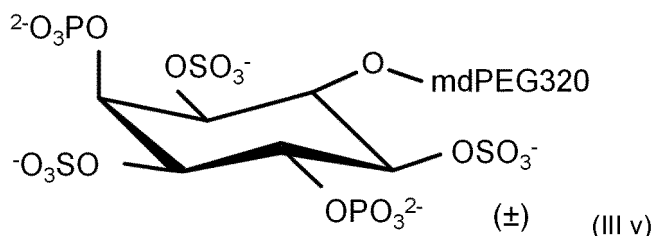
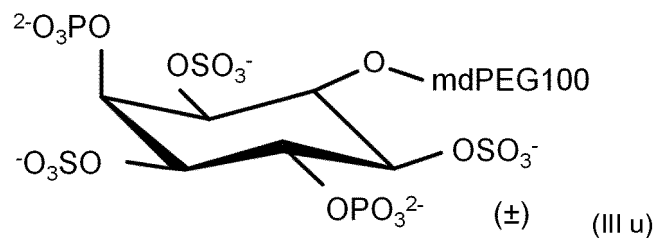
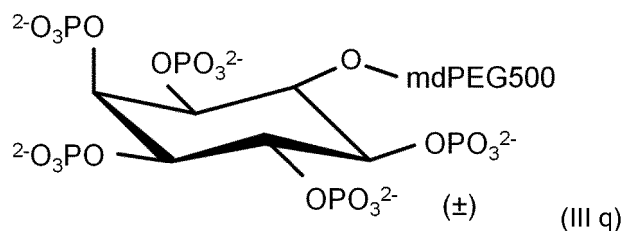
Con respecto a los sustituyentes (OPO_3^{2-} , OPSO_2^{2-} , OSO_3^-) y la longitud de los restos de PEG,

- 5 - la fórmula (IV e) con $n = 2$ corresponde a la fórmula (IV f) / compuesto INS-3001;
 - la fórmula (IV e) con $n = 7$ corresponde a la fórmula (IV g) / compuesto INS-3031;
 - la fórmula (IV e) con $n = 11$ corresponde a la fórmula (IV h) / compuesto INS-3041;
 - la fórmula (V c) con $n = 2$ corresponde a la fórmula (V d) / compuesto INS-5001;
 - la fórmula (V c) con $n = 7$ corresponde a la fórmula (V e) / compuesto INS-5031; y
 10 - la fórmula (V c) con $n = 11$ corresponde a la fórmula (V f) / compuesto INS-5041.

En determinadas realizaciones, cuando una cadena de polietilenglicol se muestra como fórmula de la presente memoria descriptiva, el resto de PEG es un polietilenglicol monodisperso. En determinadas fórmulas, un resto de PEG monodisperso se asigna mediante la abreviatura mdPEG.

- 15 En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante una fórmula general (III o), (III p), (III q), (III u), (III v) o (III w)





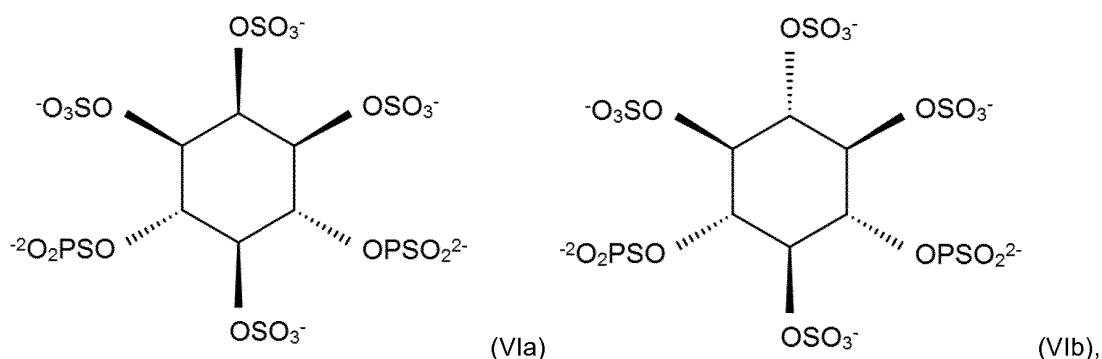
En determinadas realizaciones,

- 5 a) (p+q) es 0, dos de cinco X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- b) (p+q) es 0, tres de cinco X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- 10 c) (p+q) es 1, dos de seis X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- d) (p+q) es 1, tres de seis X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- e) (p+q) es 1, cuatro de seis X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- 15 f) (p+q) es 2, tres de siete X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- , o
- g) (p+q) es 2, cuatro de siete X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- o
- 20 h) (p+q) es 2, cinco de siete X se seleccionan independientemente de OPO_3^{2-} y $OPSO_2^{2-}$ y el resto de X son OSO_3^- ;

y el compuesto se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula

25

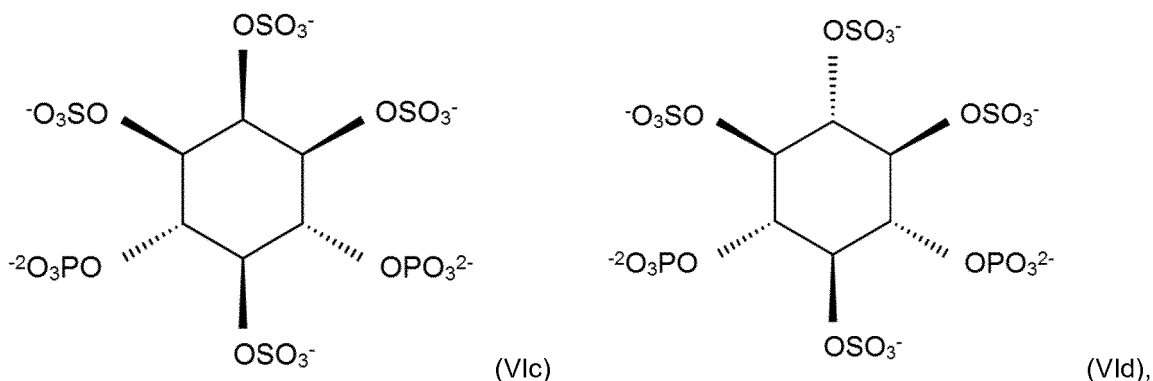


y se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

- 5 La Fig. 1 demuestra que este compuesto (4,6-di-(O-tiوسفato)-inositol-1,2,3,5-tetra-O-sulfato, IT2S4) es más activo que IP6 para inhibir la transición de PCP primarias a secundarias y por tanto puede reducir la propensión a la calcificación del suero humano.

En determinadas realizaciones, el compuesto se describe mediante la fórmula

10



y se utiliza para el tratamiento de cualquiera de las indicaciones anteriormente relacionadas.

- 15 La Fig. 1 demuestra que este compuesto (4,6-di-(O-fosfato)-inositol-1,2,3,5-tetra-O-sulfato, IP2S4) es más activo que IP6 para inhibir la transición de PCP primarias a secundarias y por tanto puede reducir la propensión a la calcificación del suero humano.

20 De acuerdo con un segundo aspecto de la presente descripción, se proporciona una forma farmacéutica que comprende el compuesto que se ha especificado en cualquiera de las fórmulas anteriores para su uso en terapia o prevención de dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio.

25 La forma farmacéutica puede formularse para administración parenteral, tal como administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial o subcutánea. Opcionalmente, puede estar presente un transportador y/o excipiente farmacéuticamente aceptable.

30 De acuerdo con un tercer aspecto de la presente descripción, una solución de diálisis para su uso en hemodiálisis, hemofiltración o diálisis peritoneal que comprende el compuesto que se ha especificado en los anteriores aspectos de la presente descripción se proporciona para su uso en terapia o prevención de dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio.

35 De acuerdo con otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un método para el tratamiento o prevención de cualquiera de las dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio anteriormente relacionada, que comprende la administración del compuesto como se ha especificado mediante cualquiera de las fórmulas anteriores a un sujeto que lo necesita. El compuesto se puede administrar por vía intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intraarterial o subcutánea. Como alternativa, el compuesto se puede administrar como componente de una solución de diálisis para hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Reivindicaciones del compuesto

40

De acuerdo con otro aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un compuesto de acuerdo con la

fórmula general (II), en la que

- dos o tres X son R¹ y el resto de X independientemente de otros X se seleccionan de OPO₃²⁻, OPSO₂²⁻ y OSO₃⁻;
- 5 - R¹ es un polietilenglicol o un poliglicerol.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción, dos o tres X son R¹ y el resto de X son

- todos OPO₃²⁻ o
- 10 - todos OPSO₂²⁻ o
- todos OSO₃⁻.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción, R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar comprendida entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol.

Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto descrito mediante una cualquiera de las fórmulas (IV a), (IV b), (IV c), (IV d), (V a) o (V b), en la que cada X (independientemente) y R¹ tienen el significado anteriormente detallado. En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción, n (como parte de la definición de R¹) tiene un valor de 2 a 200. En determinadas realizaciones de este aspecto de la invención, n es 2 o n es de 7 a 50. En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente invención, n es 2, 7 a 12 o de 40 a 50. En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción, n es 2, 7, 9, 11 o 45.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente descripción se describe mediante una cualquiera de las fórmulas (IV e) o (V c), y n tiene un valor de 2 a 200. En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción, n es 2 o n es de 7 a 50. En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente descripción n es 2, de 7 a 12 o de 40 a 50. En determinadas realizaciones de este aspecto de la invención, n es 2, 7, 9, 11 o 45.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente invención, todo X excepto dos o tres X que son R¹ son fosfato.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente invención, R¹ es un polietilenglicol.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente invención, R¹ tiene una masa molar entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol.

En determinadas realizaciones de este aspecto de la presente invención tiene una masa molar entre 200 g/mol y 3000 g/mol, especialmente entre 300 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 400 g/mol a 2000 g/mol.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto descrito mediante una cualquiera de las fórmulas (IV f), (IV g), (IV h), (IV i), (IV j), (IV k), (V d), (V e), (V f), (V g), (V h) o (V i).

Cualquiera de los novedosos compuestos o grupos de compuestos descritas en el presente documento se proporciona per se. Se puede usar ventajosamente como medicamento para el tratamiento de la cristalización patológica y los usos médicos específicos proporcionados en el presente documento.

El compuesto, forma farmacéutica, o composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en una dolencias relacionadas con la cristalización patológica del calcio, en la que dicha dolencia se selecciona entre calcificación vascular, arteriopatía coronaria, rigidización vascular, calcificación valvular, nefrocalcinosis, calcinosis cutis, piedras en el riñón, condrocalcinosis, osteoporosis, infarto de miocardio, mortalidad cardiovascular, progresión de la enfermedad renal crónica, fracaso de injertos de trasplante renal, y arteriopatía periférica, isquemia crítica de la extremidad, calcifilaxia, calcificación arterial general infantil y estenosis aórtica, aterosclerosis, pseudogota, hiperoxaluria primaria y pseudoxantoma elástico.

Los compuestos divulgados en el presente documento pueden estar presentes en cualquier forma habitualmente utilizada en la tecnología farmacéutica. Las realizaciones particulares incluyen, aunque no de forma limitativa, la sal sódica, sal de magnesio, sal de potasio, sal de amonio, ácido libre, o una mezcla de las formas anteriores. El experto en la materia conoce otras sales farmacéuticamente aceptables y se pueden obtener, entre otros, de Haynes et al., J. Pharmaceutical Sci. 94, 2005 2111-2120, DOI 10.1002/jps.20441

Términos y definiciones

En el contexto de la presente memoria descriptiva, un polietilenglicol monodisperso es un (mdPEG) PEG que tiene una longitud de cadena y un peso molecular que son únicos y definidos. El mdPEG se suele generar mediante separación de la mezcla de polimerización por cromatografía.

En todas aquellas alternativas para la separación de características separables identificadas en el presente documento como "realizaciones", debe entenderse que dichas alternativas se pueden combinar libremente para formar realizaciones discretas de la invención divulgada en el presente documento.

- 5 La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos y figuras, de las que se pueden extraer otras realizaciones y ventajas adicionales. Se entiende que estos ejemplos ilustran la invención, pero no limitan su alcance.

Breve descripción de las figuras

10 La Fig. 1 muestra el tiempo de maduración de la partícula de calciproteína (PCP) en suero humano según el ensayo descrito en Pasch et al. JASN 2012. El eje y indica el tiempo de transición semimáximo (T_{50}) en minutos de las PCP primarias a las PCP secundarias. IP6: hexaquisfosfato de *mio*-inositol (Biosynth); IS6: hexaquisfosfato de *mio*-inositol (Sigma); IP2S4: 4,6-di-(O-fosfato)-*mio*-inositol 1,2,3,5-tetra-O-sulfato; IT2S4: 4,6-di-(O-tiofosfato)-*mio*-inositol 1,2,3,5-tetra-O-sulfato; IP5-PEG: pentaquisfosfato de 2-PEG(2000)-*mio*-inositol.

15 La Fig. 2 muestra los resultados de la determinación del tiempo de maduración de la partícula de calciproteína (PCP) en suero humano según un ensayo similar al de la Fig. 1 (con los compuestos experimentales añadidos a la mezcla de reacción 5 final).

20 **Ejemplos**

Tabla 1. Compuestos: los compuestos de las fórmulas IVf, IVg, IVh, Vd, Ve y Vf son parte de la presente invención. Los otros compuestos no son parte de la presente invención.

Compuesto	Fórmula	N.º de colas de PEG	M _w de PEG (monodisperso)	M _w del compuesto	Sustituyentes diferentes al PEG
INS-2001	III o	1	100	672,11	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2031	III p	1	320	892,37	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2041	III q	1	500	1068,59	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2042		1	550 (polidisp.)	1112,64	5 x OPO ₃ ²⁻
INS-2101	III r	1	100	752,41	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-2131	III s	1	320	972,68	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-2141	III t	1	500	1148,89	5 x OPSO ₂ ²⁻
INS-4001	III u	1	100	675,37	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4031	III v	1	320	895,63	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4041	III w	1	500	1071,84	2 x OPO ₃ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4101	III x	1	100	707,49	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4131	III y	1	320	927,75	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-4141	III z	1	500	1103,96	2 x OPSO ₂ ²⁻ , 3 x OSO ³⁻
INS-3001	IV f	2	100	696,28	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3031	IV g	2	320	1136,81	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3041	IV h	2	500	1489,23	4 x OPO ₃ ²⁻
INS-3101	IV i	2	100	760,52	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-3131	IV j	2	320	1201,05	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-3141	IV k	2	500	1553,48	4 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5001	Vd	3	100	720,45	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5031	Ve	3	320	1381,24	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5041	Vf	3	500	1909,88	3 x OPO ₃ ²⁻
INS-5101	Vg	3	100	768,63	3 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5131	Vh	3	320	1429,42	3 x OPSO ₂ ²⁻
INS-5141	Vi	3	500	1958,06	3 x OPSO ₂ ²⁻

25

Ensayo de calcificación

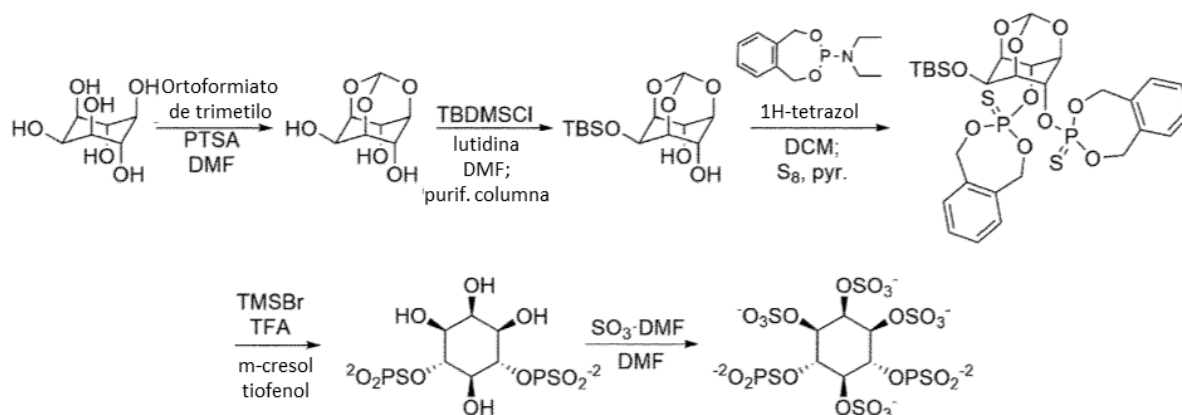
Los inventores realizaron un ensayo *in vitro* que mide la propensión a la calcificación del suero humano, y se ha validado clínicamente como un predictor de la mortalidad por todas las causas de pacientes de CKD y receptores de un trasplante renal (como se describe en Pasch, Journal of the American Society of Nephrology 23, 1744-1752, 2012). El experimento se llevó a cabo mezclando una solución de calcio, suero humano combinado, el compuesto experimental a la concentración final indicada y una solución de fosfato, y se midió el tiempo de transición desde partículas PCP primarias a secundarias a 37 °C usando un nefelómetro durante hasta 600 minutos.

Los datos de la Fig. 1 muestran que los compuestos IP2S4 e IT2S4 son más activos que IP6. Además, el compuesto 2-PEG-IP5 es bastante más activo que cualquier otro compuesto en este ensayo. Este resultado sugiere un papel fundamental del resto polimérico para prevenir la transición desde partículas PCP primarias a secundarias y para reducir la propensión de la calcificación del suero humano.

Los datos de la Fig. 2 muestran que los compuestos INS-2031 (III p), INS-3001 (IV f) e INS-3031 (IV g) son más activo que IP6. Los compuestos que tienen dos restos PEG (INS-3001, INS-3031) son más activos que los compuestos que tienen un solo resto PEG (INS-2031). Este resultado sugiere un papel fundamental del resto polimérico para prevenir la transición desde partículas PCP primarias a secundarias y para reducir la propensión de la calcificación del suero humano.

Síntesis de IT2S4 (VI a)

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:



PTSA: ácido *p*-toluenosulfónico; DMF: dimetilformamida; TBDMSCl: cloruro de terc-butildimetilsililo; TBSO: grupo protector de éter de terc-butildimetilsililo; DCM: diclorometano; S₈: azufre elemental; pir.: piridina; TMSBr: bromuro de trimetilsililo; TFA: ácido trifluoroacético

Fosforilación

El ortoformiato de 2-tercbutildimetilsililoinositol se evaporó simultáneamente 3x con tolueno y se disolvió en diclorometano (DCM). 1H-tetrazol (4 eq.) seguido por fosforamidita (8 eq.) se añadieron a la reacción y se agitaron durante la noche. Piridina, seguido por escamas de azufre trituradas (20 eq.) se añadieron a la reacción y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción en bruto resultante se diluyó con DCM y se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida con DCM en tolueno.

RMN ¹H (400 MHz; CDCl₃): δ 7,35-7,29 (m, 4H), 7,15 (dd, *J* = 6,6, 2,1 Hz, 2H), 7,07-7,04 (m, 2H), 5,54 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,45-5,41 (m, 2H), 5,30-4,97 (m, 8H), 4,51-4,49 (m, 1H), 4,33-4,32 (m, 2H), 4,27 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,13 (s, 6H);

RMN ³¹P (162 MHz; CDCl₃): δ 70,1;

Desprotección

Las siguientes condiciones de desprotección son análogas a la síntesis publicada en el Journal of the American Chemical Society (JACS 2005, 127, 5288).

El material de partida (50 mg) se trató con tiofenol (300 µl), *m*-cresol (300 µl), ácido trifluoroacético (1,8 ml). A continuación se añadió lentamente bromuro de trimetilsililo (TMSBr) (360 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Y a continuación se evaporó dos veces en tolueno. El residuo en bruto se diluyó con DCM y aproximadamente 5 ml de agua y se neutralizó con NaOH 1 N. La capa acuosa (ligeramente turbia) se vertió directamente en un cartucho de SolEx C18 (Thermofisher, 1 g, 6 ml) y se eluyó con agua. En algunos casos, se

encontraron algunas impurezas aromáticas en el producto final, pero que precipitarían con el tiempo en agua y se podrían eliminar por filtración.

RMN ¹H (500 MHz; D₂O): δ 4,36 (q, *J* = 9,6 Hz, 2H), 4,02 (t, *J* = 2,7 Hz, 1H), 3,64 (dd, *J* = 9,7, 2,8 Hz, 2H), 3,50 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H).

5 RMN ³¹P (203 MHz; D₂O): δ 45,7

Sulfatación

10 La reacción de sulfatación del tiofosfato se debe realizar cuidadosamente porque el tiofosfato se convierte en su caso en el fosfato en las condiciones de reacción. Por tanto, los inventores vigilaron la sulfatación cuidadosamente y ver si la reacción se había completado después de 30 min. y no se pudo observar descomposición durante ese tiempo. Por lo tanto, el complejo de trióxido de azufre-dimetilformamida (SO₃-DMF) (12 eq.) se añadió a una suspensión de fosfato de inositol en DMF y la mezcla de reacción se agitó durante 35 min. La reacción se inactivó mediante la adición de NaOH 1 N, hasta aprox. pH 8 seguido por aprox. 3 ml de metanol (MeOH) para precipitar las sales.

15 El sólido se purificó mediante una columna Sephadex LH-20, eluyendo con agua.

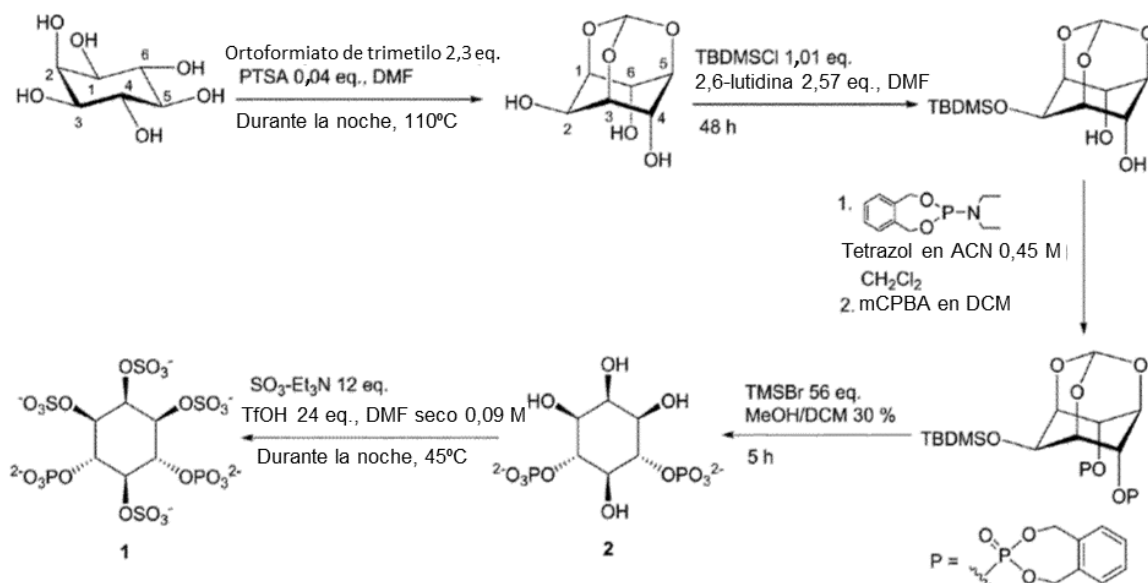
RMN ¹H (500 MHz; D₂O): δ 5,06 (s, 1H), 5,04-4,98 (m, 4H), 4,79-4,76 (m, 1H).

RMN ³¹P (203 MHz; D₂O): δ 44,5

Síntesis de IP2S4 (VI c)

20

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:



25 PTSA: ácido *p*-toluenosulfónico; DMF: dimetilformamida; TBDMSCl: cloruro de terc-butildimetilsililo; TBDMSO: grupo protector de éter de terc-butildimetilsililo; DCM: diclorometano; ACN: acetonitrilo; mCPBA: ácido *meta*-cloroperbenzoico; TMSBr: bromuro de trimetilsililo; SO₃-Et₃N: trióxido de azufre-trietilamina; TfOH: ácido trifluorometanosulfónico

30 Hidrólisis

4,6-Di-O-fosfato-*mio*-inositol (2)

35 2-O-Terc-butildimetilsilil-1,3,5-ortoformiato-4,6-(O-dixilileno-fosfo)-*mio*-inositol (1,00 g, 1,5 mmol, 1 eq.) en metanol/diclorometano (MeOH/DCM) 30 % (30 ml, 0,05 M) se trató con bromuro de trimetilsililo (TMSBr) (11 ml, 83,8 mmol, 56 eq.) y se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se desgasificó con N₂ y el HBr se neutralizó con una solución de NaOH 1 M. Después de 1-2 h, se concentró a sequedad. El producto bruto se lavó dos veces con acetona y dos veces con acetonitrilo (ACN) para dar 2 en forma de un sólido de color blanco (539 mg, rendimiento cuantitativo).

40 RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ (ppm) = 4,40 (q, 3J_{HH} = 9,1 Hz, 2J_{HP} = 9,1 Hz, 2 H, H-C4/6), 4,01 (t, *J* = 2,6 Hz, 1 H, H-C2), 3,63 (dd, *J* = 9,68, 2,76 Hz, 2 H, H-C1/3), 3,61 (t, *J* = 9,27 Hz, 1 H, H-C5);
 RMN ³¹P (160 MHz, 1H desacoplado, MeOD): δ (ppm) = 1,15 (P-C4/6); RMN ¹³C (150 MHz, MeOD): δ (ppm) = 81,28 (d, 2J_{CP} = 6,1 Hz, 2 C, C4/6), 74,12 (t, 3J_{CP} = 3,8 Hz, 1 C, C5), 73,75 (s, 1 C, C2), 72,13 (d, 3J_{CP} = 3,2 Hz, 2 C, C1/3); [m/z (ESI) (M+H)⁺ C₆H₁₅O₁₂P₂ necesario 341,0033, encontrado 341,0037].

Sulfatación1,2,3,5-Tetra-O-sulfonil-4,6-(di-O-fosfato)-*mio*-inositol (1)

5

4,6-di-O-fosfato-*mio*-inositol (30 mg, 90 μ mol, 1 eq.) se evaporó simultáneamente con tolueno (3x) y se secó con alto vacío durante 1 h. Se añadió dimetilformamida seca (DMF) (1 ml, 0,09 M) y la mezcla de reacción se trató con SO₃-Et₃N (197 mg, 109 μ mol, 12 eq.) y TFOH (190 μ l, 215 μ mol, 24 eq.). Se calentó a 45 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó mediante la adición de Et₃N (0,15 ml, 12 eq.). Inmediatamente después de la

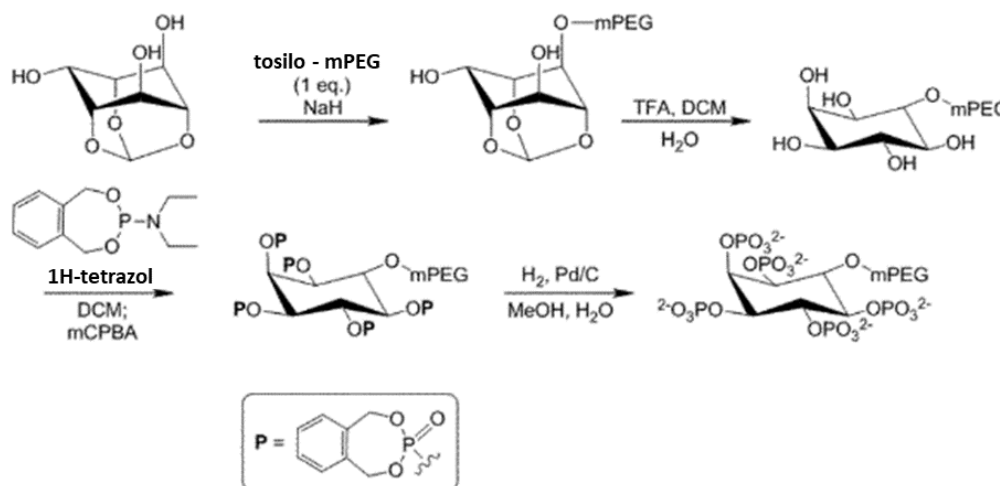
10

neutralización, la mezcla se diluyó en agua nanopura (2 ml) y se cargó en una columna Sephadex G10. Se recogieron 14 fracciones de 3-4 ml y se introdujeron en el criodesecador durante la noche. Las fracciones 3-7 se combinaron para dar 1 en forma de un sólido de color blanco (46,31 μ mol, 51 %).

15

Síntesis de PEG-IP5 (III o, III p, III q)

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:



20

DCM: diclorometano; DMF: dimetilformamida; SBTO: grupo protector de éter de terc-butildimetilsililo; TFA: ácido trifluoroacético; mCPBA: ácido meta-cloroperoxibenzoico

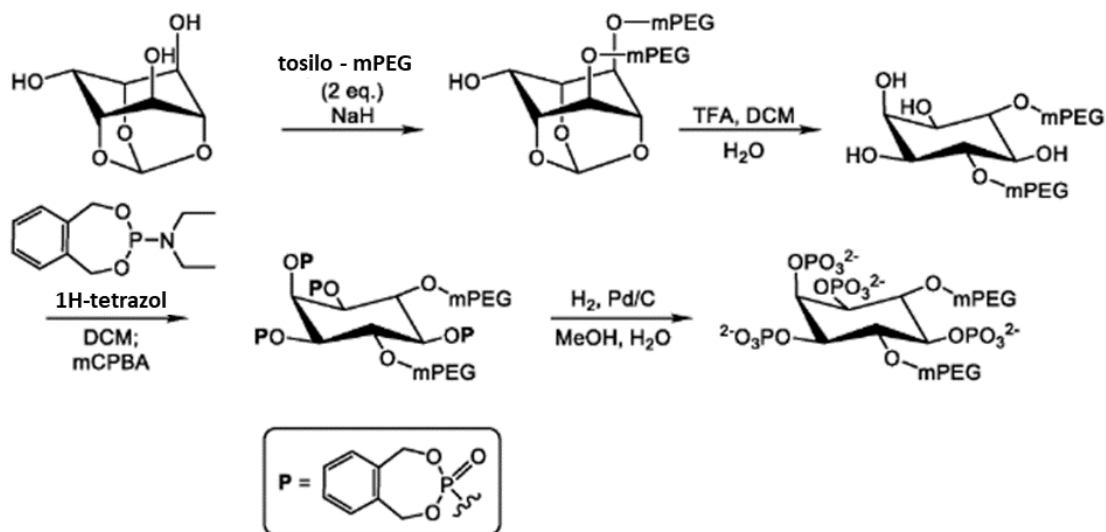
25

El ortoformiato de inositol se hizo reaccionar con 1 eq. de PEG tosilato para dar el ortoformiato de inositol 4-PEG o 6-PEG monoPEGilado. El grupo de protección del ortoformiato se eliminó usando ácido trifluoroacético y diclorometano. El compuesto se hizo reaccionar con fosforamidita, 1H-tetrazol, diclorometano y ácido *meta*-cloroperbenzoico. El compuesto resultante se hizo reaccionar con H₂, MeOH y PdO para dar 4-PEG-IP5 o 6-PEG-IP5, respectivamente.

30

Síntesis de 4,6-PEG-IP4 (IV f, IV g, IV h)

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:



DCM: diclorometano; DMF: dimetilformamida; SBTO: grupo protector de éter de terc-butildimetilsililo; TFA: ácido trifluoroacético; mCPBA: ácido meta-cloroperbenzoico

5

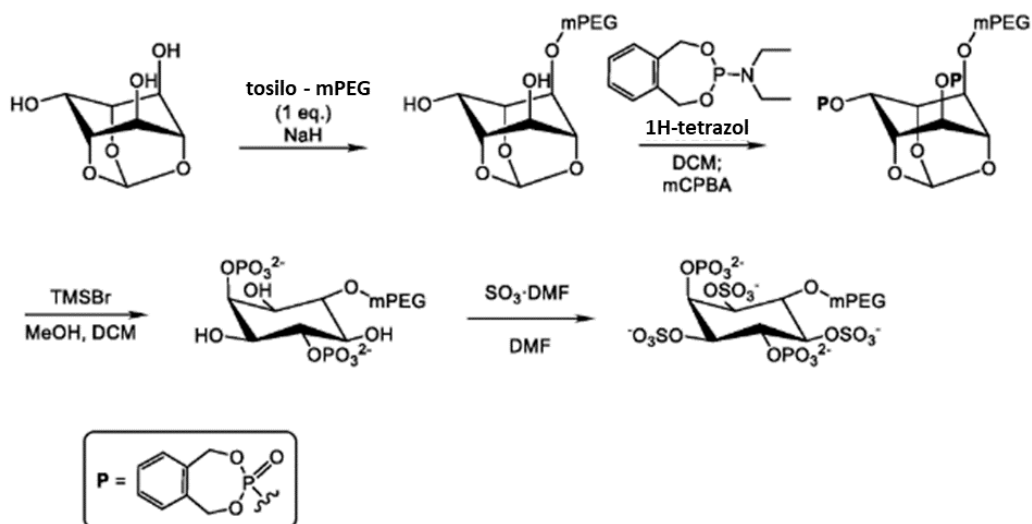
El ortoformiato de inositol se hizo reaccionar con PEG tosilo para dar el ortoformiato de inositol 4,6-PEG diPEGilado. El grupo de protección del ortoformiato se eliminó usando ácido trifluoroacético y diclorometano. El compuesto se hizo reaccionar con fosforamidita, 1*H*-tetrazol, diclorometano y ácido meta-cloroperbenzoico. El compuesto resultante se hizo reaccionar con H₂, MeOH y PdO para dar 4,6-PEG-IP4

10

Síntesis de 4-PEG-IP2S3 (III u, III v, III w)

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:

- 15 El ortoformiato de *myo*-inositol conocido se puede monoalquilar con un tosilo de PEG comercial en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio en DMF. A continuación, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó y se concentró a presión reducida. El producto se puede purificar mediante cromatografía en gel de sílice. La fosforilación de los grupos hidroxilo libres se realiza en condiciones normalizadas usando un reactivo de fosforamidita seguido por oxidación con ácido metacloroperbenzoico. El producto se puede purificar mediante cromatografía en fase normal o en fase invertida.
- 20 Los grupos ortoéster y fosfato se desprotegen a continuación en paralelo usando un exceso de bromotrimetilsilano en una mezcla de metanol y diclorometano. El producto se puede purificar mediante precipitación o cromatografía de fase invertida. La sulfatación del grupo hidroxilo libre se lleva a cabo suspendiendo el producto en DMF seco y haciéndolo reaccionar con un exceso de complejo de trióxido de azufre-DMF. A continuación, la reacción se inactivó y se neutralizó. El producto final se puede precipitar de la mezcla de reacción mediante la adición de metanol, y purificarse mediante cromatografía de exclusión molecular o cromatografía de fase invertida.
- 25



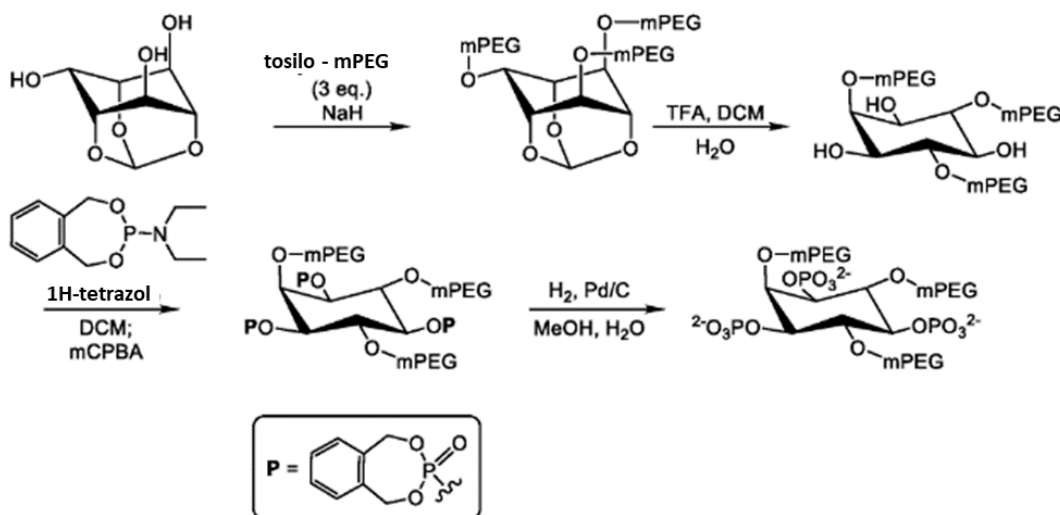
Síntesis de PEG-IT5, 4,6-PEG-IT4 y PEG-IT2S3

- 5 La síntesis de PEG-IT5 (III r, III s, III t), 4,6-PEG-IT4 (IV i, IV j, IV k) y PEG-IT2S3 (III x, III y, III z) siguió las secuencias especificados para PEGIP5, 4,6-PEG-IP4 y PEG-IP2S3, salvo que la fosforilación se llevó a cabo mediante la adición de 1H tetrazol (4 eq.) seguido por fosforamidita (8 eq.) a la reacción y agitación durante la noche. Después, piridina, seguido por copos de azufre triturado (20 eq.) se añadieron a la reacción y se agitó durante toda la noche para completar la tiosforilación.

10

Síntesis de 2,4,6-PEG-IP3 (V d, V e, V f)

La síntesis siguió la secuencia representada gráficamente en el esquema siguiente:



15

El ortoformiato de inositol se hizo reaccionar con PEG tosilato para dar el ortoformiato de inositol 2,4,6-PEG tripegilado. El grupo de protección del ortoformiato se eliminó usando ácido trifluoroacético y diclorometano. El compuesto se hizo reaccionar con fosforamidita, 1H-tetrazol, diclorometano y ácido meta-cloroperbenzoico. El compuesto resultante se hizo reaccionar con H₂, MeOH y PdO to 2,4,6-PEG-IP4.

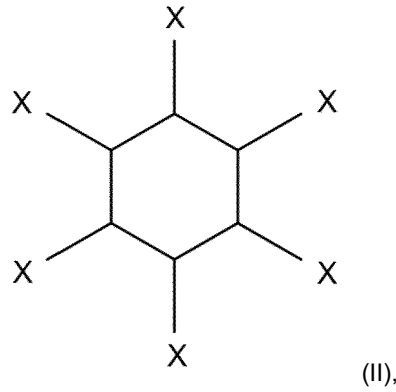
20

Síntesis de 2,4,6-PEG-IT3 (V g, V h, V i)

- 25 La síntesis de 2,4,6-PEG-IT3 siguió lo descrito para 2,4,6-PEG-IP3 salvo que la fosforilación se llevó a cabo mediante adición de 1H tetrazol (4 eq.) seguido de fosforamidita (8 eq.) a la reacción, y se agitó durante la noche. Después, piridina, seguido por copos de azufre triturado (20 eq.) se añadieron a la reacción y se agitó durante toda la noche para completar la tiosforilación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto descrito mediante una fórmula general (II)

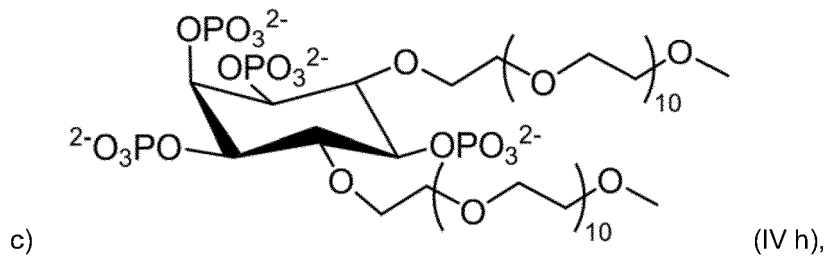
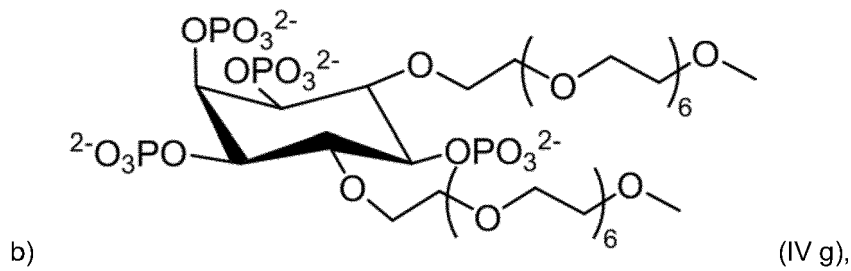
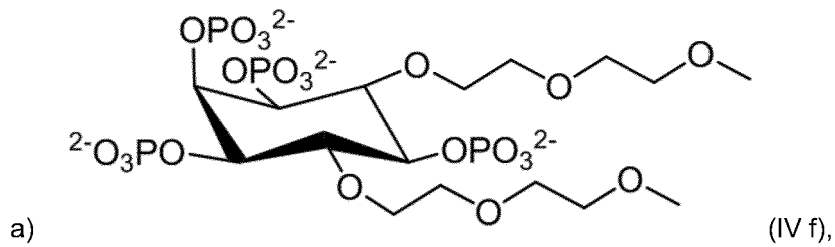


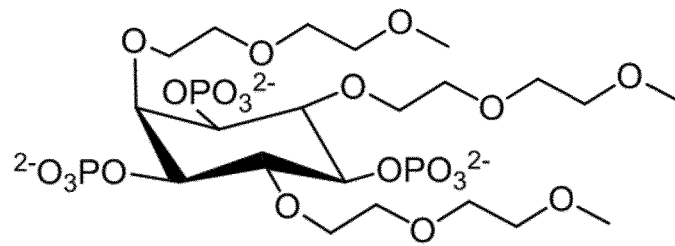
5
en la que

- 10 -dos o tres X son R¹ y el resto de X son OPO₃²⁻ y
 -cada R¹ es un polietilenglicol.

15 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en donde R¹ es un polietilenglicol y tiene una masa molar de entre 100 g/mol y 3000 g/mol, especialmente de entre 100 g/mol y 2500 g/mol, más especialmente de aprox. 100 g/mol a 2000 g/mol.

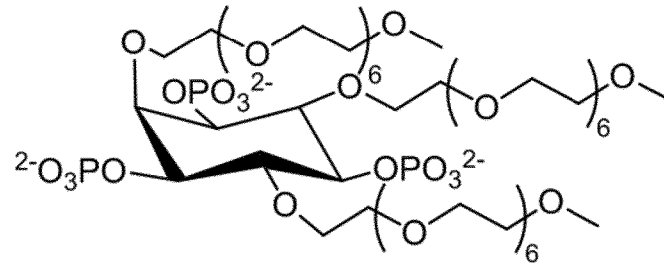
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 descrito por una cualquiera de las fórmulas:





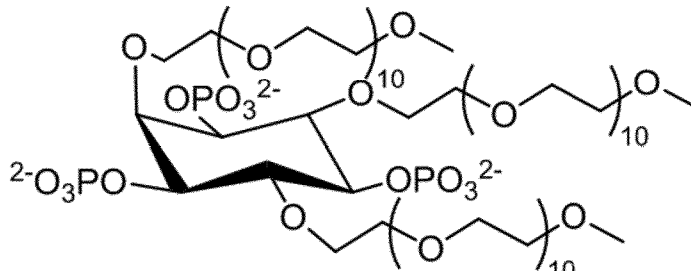
d)

(V d),



e)

(V e),



f)

(V f).

Fig. 1

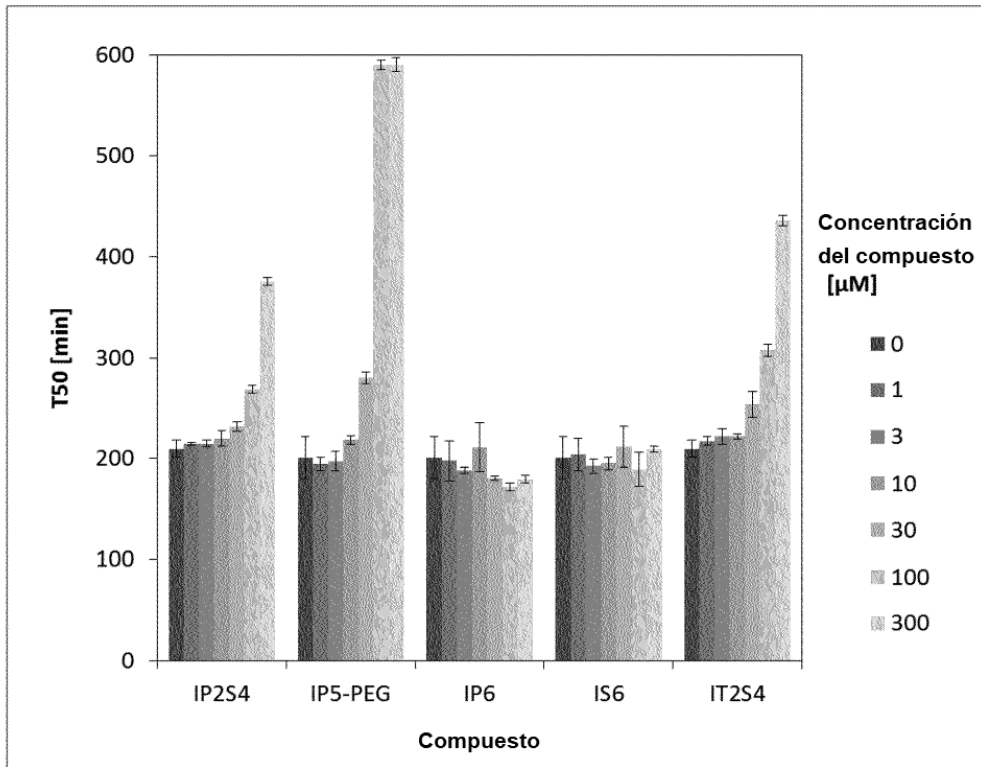


Fig. 2

