

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 562**

51 Int. Cl.:

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

C07D 305/14 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 473/32 (2006.01)

C07F 9/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02733900 .1**

96 Fecha de presentación: **25.03.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1423107**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.06.2004**

54 Título: **Conjugados alcohol graso-medicamento**

30 Prioridad:
23.03.2001 US 278457 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
**LUITPOLD PHARMACEUTICALS, INC.
ONE LUITPOLD DRIVE
SHIRLEY, NY 11967, US**

72 Inventor/es:
**SWINDELL, Charles S. y
FEGLEY, Glenn**

74 Agente/Representante:
Lehmann Novo, Isabel

ES 2 387 562 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

Conjugados alcohol graso-medicamento

Campo de la invención

5 La invención se refiere a conjugados de alcoholes grasos y medicamentos como anticancerígenos, antivirales y antipsicóticos, por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, los virus y los trastornos psiquiátricos, y a sus composiciones y formulaciones. También se estipulan métodos para fabricar y usar los conjugados.

Antecedentes de la invención

10 Mejorar la selectividad de los fármacos por el tejido diana es un objetivo establecido en el área médica. En general, es deseable administrar un fármaco selectivamente a su diana, de modo de poder reducir su dosis y, consecuentemente, sus efectos secundarios. Este es particularmente el caso para agentes tóxicos como los anticancerígenos porque lograr dosis terapéuticas eficaces para tratar el cáncer a menudo es limitado por los efectos secundarios tóxicos del anticancerígeno sobre el tejido normal, sano.

20 Se ha llevado a cabo una extensa investigación sobre el uso de ácidos grasos como agentes para mejorar la selectividad de los fármacos por sus tejidos diana. En el pasado se han conjugado ácidos grasos con fármacos para ayudar a estos últimos a atravesar la barrera hematoencefálica como conjugados. El DHA (ácido docosahexaenoico, por sus siglas en inglés) es un ácido graso de origen natural de 22 átomos de carbono, lineal, que se ha demostrado previamente que es inusualmente eficaz, cuando se lo conjuga con un fármaco, para cruzar la barrera hematoencefálica. El DHA se une a través del grupo ácido a los fármacos hidrófilos y los torna más hidrófobos (lipófilos). El mecanismo de acción mediante el cual el DHA ayuda a los fármacos conjugados a atravesar la barrera hematoencefálica se desconoce.

25 Otro ejemplo de la conjugación de los ácidos grasos con un fármaco es la unión de pipotiazina al ácido esteárico, el ácido palmítico, el ácido enántico, el ácido undecilénico o el ácido 2,2-dimetil-palmítico. La pipotiazina es un fármaco que actúa en el sistema nervioso central. El propósito de conjugar la pipotiazina con los ácidos grasos fue crear una solución oleosa del fármaco como un implante de líquido para la liberación lenta del fármaco cuando se lo inyecta intramuscularmente. La liberación del fármaco pareció depender del ácido graso particular seleccionado, y el fármaco se analizó con respecto a su actividad en el sistema nervioso central.

30 Las moléculas lipídicas, incluidos los ácidos grasos, también se han conjugado con fármacos para tornar los conjugados más lipófilos que los fármacos sin conjugar. En general, se ha sugerido una mayor lipofilicidad como un mecanismo para mejorar la absorción intestinal de fármacos hacia el sistema linfático, mejorando de ese modo el ingreso del conjugado al cerebro y también, consecuentemente, evitando el metabolismo de primer paso del conjugado en el hígado. El tipo de moléculas lipídicas empleadas incluyó fosfolípidos, ácidos grasos no naturales lineales y ramificados, y ácidos grasos de origen natural lineales y ramificados, que varían desde unos pocos átomos de carbono como 4 a más de 30. En un caso, se observó una mayor actividad de unión al receptor (para un agonista del receptor de adenosina), y se postuló que la molécula lipídica colgante interactuaba con la membrana fosfolipídica para actuar como un ancla distal para el ligando del receptor en el microambiente de la membrana del receptor. Este aumento en la potencia, sin embargo, no se observó cuando se usaron los mismos derivados lipídicos de los antagonistas del receptor de adenosina, y por lo tanto no fue posible establecer generalizaciones mediante esos estudios.

35 Es de fundamental importancia en el tratamiento del cáncer, los virus y la enfermedad psiquiátrica, la selectividad de los fármacos por los tejidos y su focalización en los tejidos. Aumentar la focalización reduce la cantidad necesaria de medicamentos, y su frecuencia de administración, ambas características especialmente importantes en los tratamientos que implican la administración de medicamentos que pueden ser tóxicos para los tejidos circundantes y que pueden causar efectos secundarios. Debido a la importancia crítica de contar con tratamientos eficaces contra el cáncer, las enfermedades virales y los trastornos psiquiátricos, y la dificultad para focalizarse en los tejidos afectados, existe en la actualidad la necesidad de contar con métodos eficaces para tratar tejidos diana con fármacos potentes, reduciendo simultáneamente los efectos secundarios y y los regímenes de difícil administración.

45 Los alcoholes grasos son moléculas lipídicas que terminan en un grupo alcohol (a diferencia de los ácidos grasos, los cuales, por supuesto, terminan en un grupo ácido carboxílico). A diferencia de los ácidos grasos, los alcoholes grasos no son un componente tisular preponderante en los mamíferos. Se suelen preparar sintéticamente utilizando ácidos grasos como material de partida.

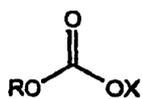
60 Vlieghe *et al.* (J. Med. Chem., 2001, 44,777-786) describe conjugados a base de carbonato correspondientes a la fórmula 1, que tienen residuos de alcoholes grasos y el fármaco anti-VIH, AZT.

Resumen de la invención

La invención se refiere al sorprendente descubrimiento de que los alcoholes grasos se pueden conjugar con medicamentos para el tratamiento de diversos trastornos, incluidos, pero no exclusivamente, el cáncer, las infecciones virales y las enfermedades psiquiátricas. Los beneficios de esos conjugados medicamento-alcohol graso incluyen uno o más de los siguientes: se focaliza al fármaco en el tejido de interés; se afecta favorablemente el volumen de distribución del fármaco en el tejido de interés; se reduce la toxicidad del fármaco; se reducen los efectos secundarios del fármaco; se reduce la depuración del fármaco; se reducen el volumen necesario y/o la frecuencia de administración del fármaco, o se aumenta la cantidad de fármaco que un sujeto puede tolerar al afectar favorablemente el volumen de distribución, la distribución tisular, y/o la cinética de liberación del principio activo desde un conjugado inactivo en ciertas realizaciones. Otro aspecto sorprendente de los conjugados alcohol graso-medicamento es que una vez que los alcoholes grasos dejan de estar conjugados a los medicamentos *in vivo*, los alcoholes grasos se pueden convertir fácilmente en ácidos grasos naturales.

Cualquiera de todas esas características de los conjugados alcohol graso-medicamento mencionadas precedentemente, puede beneficiar a los sujetos que necesitan un tratamiento para enfermedades como cáncer, trastornos psiquiátricos y enfermedades virales, y puede permitir la administración de dosis alteradas de los fármacos, menos frecuentemente, con mejores resultados y menos efectos secundarios.

Según uno de los aspectos de la invención, se proporcionan composiciones del título. La composición, o el compuesto, tiene un medicamento (es decir, fármacos) conjugado con un grupo graso de un alcohol graso por medio de una unión carbonato y tiene la fórmula siguiente:



donde R es un grupo graso C₈-C₂₆ de un alcohol graso ROH y X es una porción farmacológica de un medicamento XOH, donde el medicamento es un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

En algunas realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma estructura de carbono de un alcohol o ácido graso de origen natural. En algunas realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma estructura de carbono de los ácidos grasos presentes naturalmente en los humanos. Preferentemente, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma de un ácido graso C₁₂-C₂₆, y aún más preferentemente C₁₄-C₂₄, naturalmente presente en los humanos.

En otras realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma de un alcohol o ácido graso no natural. En algunas realizaciones, la porción alcohol graso tiene un número par de átomos de carbono. En otras realizaciones, la porción alcohol graso tiene un número impar de átomos de carbono. En algunas realizaciones, la estructura de carbono es saturada y en otras realizaciones, la estructura de carbono es insaturada (olefínica). Preferentemente, la estructura de carbono es insaturada, es decir que tiene al menos un doble enlace.

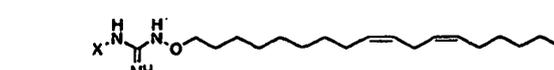
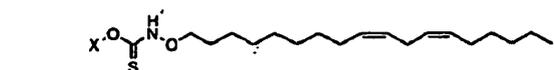
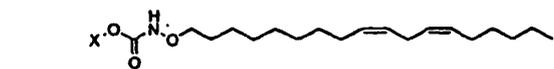
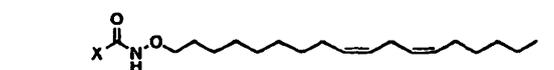
En algunas realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma de cualquiera de los ácidos grasos siguientes: ácido caprílico, ácido cáprico, ácido undecilénico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linolénico, eleosteárico, ácido gondoico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosenoico, ácido docosatetraenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido nervónico. Esos ácidos grasos abarcan todos los posibles isómeros, incluida la estereoquímica (E) y (Z) en torno a los dobles enlaces así como la ubicación de los dobles enlaces. Por ejemplo, según se usa en este documento, ácido linolénico abarca el ácido γ-linolénico, el ácido dihomο-γ-linolénico, así como el ácido α-linolénico que difieren en la colocación de los enlaces dobles en la cadena de carbono pero tienen la misma fórmula molecular (y peso molecular).

En algunas realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma de un ácido graso seleccionado del grupo que consiste en: octanoico (caprílico); nonanoico (pelargónico); decanoico (cáprico); undecanoico (hendecanoico); dodecanoico (láurico); tridecanoico; tetradecanoico (mirístico); pentadecanoico; hexadecanoico (palmítico); heptadecanoico (margárico); octadecanoico (esteárico); 12-hidroxiesteárico; nonadecanoico; eicosanoico (araquídico); heneicosanoico; docosanoico (behénico); tricosanoico y tetracosanoico (lignocérico).

En esas y otras realizaciones, la porción alcohol graso tiene una estructura de carbono que es la misma de un ácido graso seleccionado del grupo constituido por: 10-undecenoico (hendecenoico); 11-dodecenoico; 12-tridecenoico; 9-tetradecenoico (miristoleico); 9-trans-tetradecenoico (miristelaídico); 10-pentadecenoico; 10-trans-pentadecenoico; 9-

5 hexadecenoico (palmitoleico); 8-trans-hexadecenoico (palmitelaidico); 10-heptadecenoico; 10-trans-heptadecenoico; 6-octadecenoico (petroselínico); 6-trans-octadecenoico (petroselaidico); 8-octadecenoico (oleico); 9-11-octadecenoico (vaccénico); 11-trans-octadecenoico (transvaccénico); 9-cis-12 hidroxioctadecenoico (ricinoleico); 9-trans-12-hidroxioctadecenoico (ricinelaidico); 7-nonadecenoico; 7-trans-nonadecenoico; 10-nonadecenoico; 10-trans-nonadecenoico; 10-13-nonadecadienoico; 10-13-trans-nona-decadienoico; 8-12-octadecadienoico (linoleico); 9-trans-12-trans octadecadienoico (linoelaidico); octadecadienoico (conjugado); 9-12-15-octadecatrienoico (linolénico); 6-9-12-octadecatrienoico (gamma linolénico); 11-trans-eicosenoico; 8-eicosenoico; 11-eicosenoico; 5-eicosenoico; 11-14-eicosadienoico; 8-11-14-eicosatrienoico (homogamma linolénico); 11-14-17-eicosatrienoico; 5-8-11-14-eicosatetraenoico (araquidónico); 5-8-11-14-17-eicosapentaenoico; 7-10-13-16-19-docosapentaenoico; 10

15 Un especialista comprenderá que los alcoholes grasos se pueden convertir en O-alcohol graso hidroxilaminas antes de conjugarlos con medicamentos. Se pueden unir mediante uniones análogas a las uniones de los alcoholes grasos, incluidas las uniones tionocarbamato, uniones carbamato, uniones guanidina, uniones amida, uniones tiorea, uniones fosforamida, uniones fosfonamida y análogas, como se ejemplifica a continuación:



donde X es una porción farmacológica de un medicamento XOH, XNH₂, etc.

30 Muchos medicamentos son útiles en la presente invención. Como comprenderán los especialistas, cualquier medicamento que tenga un grupo con el cual se pueda conjugar un alcohol graso (ya sea directamente o a través de una unión como las descritas) es útil en la presente invención. Dichos medicamentos contienen grupos como -OH, -NH₂, -NHR", -CO₂H, -SH, -PO₃H₂ y similares (donde R" indica un grupo como alquilo, arilo, alquenilo, alquinilo, etc.). Muchos medicamentos, como flavopiridol, contienen más de un grupo con el cual se pueden conjugar los alcoholes grasos. Como comprenderán los especialistas, es posible elegir con cuál grupo del medicamento se conjugará el alcohol graso, utilizando, por ejemplo, estrategias de protección y desprotección bien conocidas. Por lo general, es preferible la conjugación de una sola porción de alcohol graso con un medicamento, aunque un especialista reconocerá que es posible la conjugación de más de un alcohol graso con un medicamento.

40 En ciertas realizaciones, el medicamento se puede elegir entre un taxano o taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

45 Un especialista reconocerá fácilmente los medicamentos que son adecuados para conjugarse con alcoholes grasos, simplemente con la experiencia de rutina. Por ejemplo, un especialista reconocerá que el flavopiridol no contiene una porción ácido carboxílico y en consecuencia, una conjugación éster no se sintetiza convenientemente. Los medicamentos preferidos se muestran en la Tabla 1, junto con las uniones preferidas.

Tabla 1

Conjugados alcohol graso-medamento

	Carbonato	Fosfato	Carbamato	Éster	Guanidina*	Fosfonato
Paclitaxel	X	X			X	
Docetaxel	X	X				
Gemcitabina	X	X	X		X	
Vincristina	X	X	X	X	X	
Vinblastina	X	X	X	X	X	
Camptotecina	X	X			X	
CPT-11	X	X			X	
SN-38	X	X			X	
Mitomicina C		X	X			
Doxorubicina	X	X	X		X	
Adefovir		X	X		X	X
BRL 47923		X	X		X	X
BRL 44385	X	X	X		X	
Roscovotina	X	X	X		X	
Purvalanol A	X	X	X		X	
Purvalanol B	X	X	X	X	X	
Flavopiridol	X	X			X	
Cidofovir	X	X	X		X	X
Ribavirina	X	X			X	

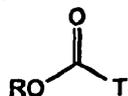
5 * Derivada del alcohol graso o de la O-alkil graso hidroxilamina

Tabla 1. Continuación

	Oxima	Isourea	Tionocarbamato	Tionocarbonato
Paclitaxel				X
Docetaxel				X
Gemcitabina		X	X	X
Vincristina		X	X	X
Vinblastina		X	X	X
Camptotecina				X
CPT-11				X
SN-38				X
Mitomicina C		X	X	
Doxorubicina	X	X	X	X
Adefovir		X	X	
BRL 47923		X	X	
BRL 44385		X	X	X
Roscovotina		X	X	X
Purvalanol A		X	X	X
Purvalanol B		X	X	X
Flavopiridol				X
Cidofovir		X	X	X
Ribavirina				X

10 Aunque se prefieren los ejemplos anteriores, éstos no son limitantes. Se pueden sintetizar otros conjugados de acuerdo con la presente invención.

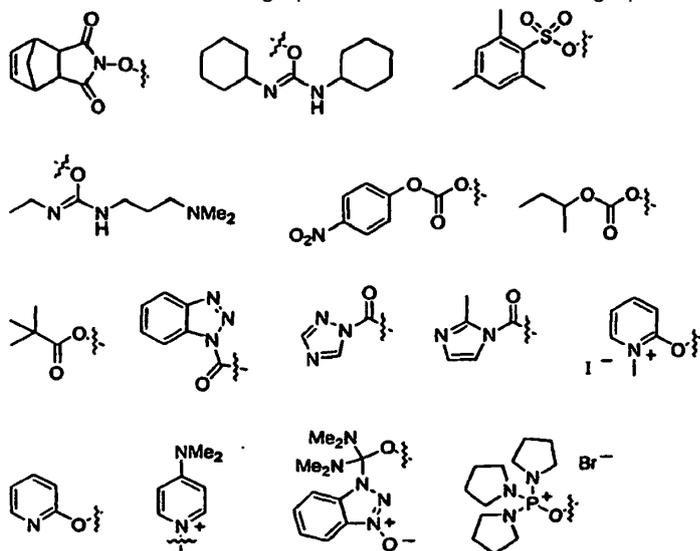
15 Según otro aspecto de la invención, se proporcionan composiciones del tema. Las composiciones son útiles como productos intermedios para los conjugados alcohol graso-medamento y tienen la fórmula siguiente:



donde R es un grupo graso C₈-C₂₆ de un alcohol graso ROH y T es un grupo saliente.

En algunas realizaciones el grupo saliente T es OH, un halógeno u otro grupo saliente. Los grupos salientes

5 particularmente importantes incluyen N-hidroxisuccinilimidilo, N-hidroxi-ftalimidilo, imidazolilo, *para*-nitrofenilo, *orto*-nitrofenilo, azido, hidroxibenzotriazolilo, cloro, fluoro, N-hidroximaleimidilo, pentafluorofenilo, 2,4,5-triclorofenilo, 2,4,6-triclorofenilo, 1-hidroxipiperidinilo, pentaclorofenilo, 3,4,5-trimetoxifenilo, hidroxipiridinilo, 4-dimetilaminopiridinilo, 1-triazolopiridinilo, pirazolilo, 3,5-dimetilpirazolilo y 1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridinilo. Estos grupos salientes pueden estar opcionalmente sustituidos con grupos que retiran electrones o grupos que donan electrones. Otros grupos salientes son grupos que incluyen, pero no exclusivamente:



10

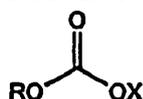
15

Los alcoholes grasos y las porciones de alcohol graso de las realizaciones importantes y preferidas son los descritos antes, como si se repitieran específicamente aquí.

20

Los especialistas comprenderán que son posibles diversas modificaciones a los métodos de síntesis descritos, y que están incluidas en la invención. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, química de soporte sobre polímeros o en fase sólida.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan las preparaciones farmacéuticas de todas las composiciones descritas en este documento. En una realización, la preparación farmacéutica comprende un compuesto de fórmula:



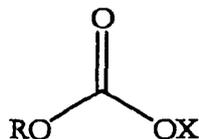
25

donde R es un grupo graso C₈-C₂₆ de un alcohol graso ROH, y X es una porción farmacológica del medicamento XOH, donde el medicamento es un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

30

Los alcoholes grasos y las porciones alcohol graso de las realizaciones importantes y preferidas son los descritos antes, como si se repitieran específicamente aquí.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos para tratar trastornos. En un aspecto, una preparación farmacéutica contiene un compuesto de fórmula:



35

y se proporciona un vehículo farmacéuticamente aceptable donde R es un grupo graso C₈-C₂₆ de un alcohol graso ROH, y X es un residuo farmacológica del medicamento XOH, donde el medicamento es un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38, para usar en el tratamiento de un trastorno.

40

Ciertas realizaciones de las categorías de medicamentos son las indicadas antes, y las categorías particularmente importantes son anticancerígenos, antipsicóticos y antivirales. Dichos agentes importantes y dichas realizaciones preferidas son los descritos antes, como si se repitieran específicamente aquí.

En ciertas realizaciones, el trastorno es un trastorno de proliferación celular en un mamífero, un trastorno viral en un mamífero o un trastorno psiquiátrico en un mamífero.

Según otro aspecto de la invención, se proporcionan métodos de síntesis de compuestos conjugados alcohol graso-medicamento. Generalmente, los métodos implican la derivatización de un alcohol graso con una unión y un grupo saliente adecuados, para producir un producto intermedio y hacer reaccionar el producto intermedio con un medicamento para formar el compuesto conjugado. Alternativamente, se puede derivatizar el medicamento con una unión y un grupo saliente adecuados, y hacerlo reaccionar con un alcohol graso para formar el compuesto conjugado. Generalmente, se prefiere acoplar el alcohol graso con una unión y un grupo saliente antes de conjugarlo con el medicamento. Como resultará evidente para los especialistas, puede ser necesario proteger otros grupos reactivos del medicamento además del sitio que se va a conjugar, lo que se puede llevar a cabo por métodos de rutina conocidos en el área, como los descritos, por ejemplo, por Greene T.W., *et al.*, en "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 3ª Ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY; 1999, incluido en este documento por referencia. No obstante, se muestran en los ejemplos varios métodos de síntesis representativos.

En una realización, se proporcionan métodos de síntesis de un medicamento conjugado con un alcohol graso a través de uniones carbonato y uniones éster. El método comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula ROC(O)T con un medicamento de fórmula XOH durante un tiempo suficiente para formar el conjugado en donde R es un grupo graso C₈-C₂₆ de un alcohol graso ROH, X es una porción farmacológica de un medicamento de fórmula XOH, y T es un grupo saliente. Como resultará evidente para los especialistas un medicamento XOH originará un conjugado a través de una unión carbonato.

Según otro aspecto de la invención, se cree que un conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno en algunas realizaciones está confinado, inesperadamente, al espacio plasmático de un sujeto que recibe dicho tratamiento, y que el conjugado tiene, sorprendentemente, (i) un menor volumen de distribución en comparación con el compuesto anticancerígeno sin conjugar (en muchos casos ~ 100 veces menos), y (ii) una menor depuración en comparación con el compuesto anticancerígeno sin conjugar (en muchos casos ~ 100 veces menos). Por otra parte, se cree que el conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno puede estar presente en una mayor concentración en las células tumorales en comparación con el compuesto anticancerígeno sin conjugar.

Por lo tanto, se proporciona una composición del conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno para administrar a un sujeto. La composición incluye por lo menos un conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno en un recipiente para la administración a un sujeto. La cantidad de alcohol graso-compuesto anticancerígeno en el recipiente es al menos aproximadamente 10% superior a la dosis máxima tolerada (DMT) para el al menos un compuesto anticancerígeno sin conjugar (basada en el peso del compuesto anticancerígeno en el conjugado frente al peso del compuesto anticancerígeno solo, o calculada en una base molar del conjugado frente al compuesto anticancerígeno sin conjugar). Preferentemente la cantidad de alcohol graso-compuesto anticancerígeno en el recipiente es al menos 20% superior a la DMT, 30% superior a la DMT, 40% superior a la DMT, 50% superior a la DMT, 75% superior a la DMT, 100% superior a la DMT, 200% superior a la DMT, 300% superior a la DMT, o 400% superior a la DMT para el al menos un compuesto anticancerígeno sin conjugar. En ciertas realizaciones preferidas el recipiente es un recipiente para administración intravenosa. En otras realizaciones, el compuesto anticancerígeno es un taxano, preferentemente paclitaxel o docetaxel. En realizaciones importantes, el conjugado no está encapsulado en un liposoma.

Según otro aspecto más de la invención, se proporciona un método para tratar a un sujeto que tiene un trastorno proliferativo anormal en un mamífero. El método implica administrar al sujeto un conjugado alcohol graso-taxano en una cantidad que sea al menos 250, 275, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350 o 1400 mg/metro² de área de superficie corporal (ASC). En una realización, la cantidad se administra al sujeto en un período de 24 horas o menos, 6 horas o menos, 3 horas o menos, o 2 horas o menos. En algunas realizaciones, el alcohol graso tiene la estructura de carbono de un alcohol graso C₈-C₂₆. En las realizaciones importantes, el alcohol graso tiene la estructura de carbono de un ácido graso C₁₆-C₂₂ lineal, de origen natural. En ciertas realizaciones particularmente preferidas, el alcohol graso tiene la misma estructura de carbono que el ácido linoleico, el ácido palmítico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, 2-octanoato, 2-hexanoato, CH₃-hexanoato, CH₃-butanoato o el ácido oleico. En realizaciones preferidas, el taxano es paclitaxel. En realizaciones importantes, cuando el taxano es paclitaxel, el alcohol graso se conjuga en la posición 2' OH del paclitaxel.

En cualquiera de las realizaciones precedentes, la dosis máxima tolerada se puede determinar siguiendo procedimientos conocidos por los especialistas. La dosis máxima tolerada de muchos compuestos es conocida. Algunas de las dosis para los anticancerígenos conocidos se listan más adelante.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona una composición del tema. La composición comprende un cristal de un conjugado de un alcohol graso poliinsaturado y un fármaco. En realizaciones preferidas, el alcohol graso tiene una estructura de carbono de un ácido graso C₁₂-C₂₂ o C₁₆-C₂₂. En algunas realizaciones el alcohol graso tiene la

estructura de carbono de un ácido graso lineal de origen natural. En ciertas realizaciones, el alcohol graso tiene la misma estructura de carbono que el ácido linoleico, el ácido palmítico, el ácido araquidónico, el ácido eicosapentaenoico, el ácido docosahexaenoico, 2-octanoato, 2-hexanoato, CH₃-hexanoato, CH₃-butanoato o el ácido oleico.

5 En cualquiera de las realizaciones precedentes, el fármaco puede estar entre los que se listan a continuación. El fármaco debe contener un sitio (grupo reactivo) susceptible de conjugarse con un alcohol graso o con un derivado de un alcohol graso como los descritos en este documento. Los químicos con experiencia en el tema pueden realizar dichas determinaciones. El anticancerígeno puede ser un taxano. En ciertas realizaciones, el taxano es paclitaxel.
10 En realizaciones importantes, cuando el taxano es paclitaxel, el alcohol graso se conjuga en la posición 2' OH del paclitaxel.

15 La invención proporciona en otro aspecto, composiciones y formulaciones para la administración a un sujeto, preferentemente un sujeto humano, que contienen cantidades de un conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno que exceden la dosis máxima tolerada para el compuesto anticancerígeno sin conjugar. El conjugado alcohol graso-compuesto anticancerígeno está preferentemente en un recipiente para la administración a un sujeto. Preferentemente el recipiente es un recipiente para administración intravenosa, como por ejemplo una bolsa IV.

20 La cantidad de alcohol graso-compuesto anticancerígeno en el recipiente es al menos aproximadamente 10% superior a la DMT para el compuesto sin conjugar. Preferentemente la cantidad de alcohol graso-compuesto anticancerígeno en el recipiente es al menos un 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 100%, 200%, 300% o 400% superior a la DMT para el al menos un compuesto anticancerígeno sin conjugar. El compuesto anticancerígeno es preferentemente un taxano, particularmente paclitaxel o docetaxel.

25 Aunque el conjugado se puede encapsular en un liposoma, es preferible que el conjugado no esté encapsulado en un liposoma en algunas realizaciones. Los sujetos preferidos para el método son los seres humanos.

30 Los compuestos anticancerígenos conjugados descritos en este documento son menos tóxicos y más eficaces que los correspondientes compuestos anticancerígenos sin conjugar. Por consiguiente los conjugados alcohol graso-compuesto anticancerígeno se pueden administrar en cantidades que son igualmente tóxicas pero más eficaces o en dosis que son igualmente eficaces pero menos tóxicas que las de los correspondientes compuestos anticancerígenos sin conjugar. En general, la conjugación del alcohol graso con los compuestos anticancerígenos permite incrementar la dosis máxima tolerada con respecto a los compuestos anticancerígenos sin conjugar.

35 Descripción detallada de la invención

40 La invención descrita en este documento se refiere a la preparación de conjugados alcohol graso-medicamento y a métodos para usar los conjugados en el tratamiento de enfermedades. Los conjugados pueden ser un conjugado directo entre el alcohol graso y el medicamento, por ejemplo mediante una unión como una unión carbonato. En ciertas realizaciones el conjugado se separa *in vivo* en componentes naturales o que se metabolizan fácilmente en las moléculas naturales. Este es un aspecto particularmente deseable de la invención.

45 La invención proporciona composiciones del tema. La invención también proporciona productos intermedios formados en el proceso de preparación de las composiciones del tema. La invención también proporciona cristales sustancialmente puros de un conjugado de un alcohol graso y un medicamento. La invención también abarca métodos de preparación y conjugación de alcoholes grasos y medicamentos. Es un ejemplo de los procesos de preparación de las composiciones del tema, y los productos intermedios del proceso, los cuales no pretenden ser limitantes, por ejemplo, la síntesis de éster fosfato del alcohol graso-etopofos (en los Ejemplos). Varios procesos de síntesis se describen en este documento, si bien un especialista reconocerá que puede haber otros métodos de síntesis posibles.

50 En la preparación de las composiciones, los alcoholes grasos se pueden hacer reaccionar con medicamentos para producir conjugados. Según se usa en este documento, "hacer reaccionar" un alcohol graso (o un producto intermedio del alcohol graso) con un medicamento significa poner en contacto el alcohol graso y el medicamento bajo condiciones adecuadas durante un tiempo suficiente para producir una conjugación covalente del medicamento y el alcohol graso (o el producto intermedio del alcohol graso). Dichas condiciones abarcan los métodos químicos corrientes, que pueden ser determinados por un especialista.

60 En la preparación de las composiciones, algunos de los reactantes pueden tener grupos salientes. Según se usa en este documento, la expresión "grupo saliente" significa un residuo químico que es eliminado en el transcurso de la reacción y que no forma parte del conjugado. Los grupos salientes son bien conocidos en el área. Por lo tanto, un especialista puede seleccionar un grupo saliente adecuado simplemente con la experiencia de rutina.

Los alcoholes grasos son moléculas lipídicas que se encuentran naturalmente en las plantas, y algunos tipos también han sido identificados en cultivos de células humanas, incluidos hexadecanol (C₁₆-O-OH) y octadecanol (18:0-OH). Los alcoholes grasos también se pueden sintetizar, en general a partir de ácidos grasos, naturales o sintéticos. Por lo tanto, los alcoholes grasos pueden tener la misma estructura de carbono que los ácidos grasos poliinsaturados de origen natural, pero tienen un grupo terminal alcohol en vez del grupo terminal ácido de los ácidos grasos (es decir, son la forma alcohol de los ácidos grasos poliinsaturados). En algunas realizaciones, el alcohol graso tiene preferentemente la misma estructura de carbono que un ácido graso C₁₂-C₂₆ lineal, de origen natural. En otras realizaciones, el alcohol graso tiene preferentemente la misma estructura de carbono que los ácidos grasos C₁₂-C₂₄ lineales, de origen natural. En otras palabras, el alcohol graso puede tener 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o 26 átomos de carbono.

Alternativamente, el alcohol graso puede tener una estructura de carbono que sea la misma de un ácido graso no natural. La estructura de carbono puede tener una cantidad par o impar de carbonos, una estereoquímica (E) o (Z) en torno a cada doble enlace, y abarca los isómeros de las porciones grasas de origen natural de los ácidos grasos naturales, formados, por ejemplo, por diferente ubicación de los dobles enlaces en toda la cadena carbonada. Resultará obvio para los especialistas que están incluidos los diversos isómeros de los alcoholes grasos y los ácidos grasos descritos. Por ejemplo, hay varios isómeros del ácido linoleico, que se diferencian en la ubicación de los dobles enlaces.

Las estructuras de carbono de los alcoholes grasos útiles en la presente invención incluyen las estructuras de carbono de los ácidos grasos siguientes: octanoico (caprílico); nonanoico (pelargónico); decanoico (cáprico); undecanoico (hendecanoico); dodecanoico (láurico); tridecanoico; tetradecanoico (mirístico); pentadecanoico; hexadecanoico (palmitico); heptadecanoico (margárico); octadecanoico (esteárico); 12-hidroxiesteárico; nonadecanoico; eicosanoico (araquídico); heneicosanoico; docosanoico (behénico); tricosanoico; tetracosanoico (lignocérico).

Otras estructuras de carbono de los alcoholes grasos útiles en la presente invención incluyen estructuras de carbono de los ácidos grasos siguientes: 10-undecanoico (hendecenoico); 11-dodecenoico; 12-tridecenoico; 9-tetradecenoico (miristoleico); 9-trans-tetradecenoico (miristelaídico); 10-pentadecenoico; 10-trans-pentadecenoico; 9-hexadecenoico (palmitoleico); 8-trans-hexadecenoico (palmitelaídico); 10-heptadecenoico; 10-trans-heptadecenoico; 6-octadecenoico (petroselinico); 6-trans-octadecenoico (petroselaídico); 8-octadecenoico (oleico); 9-11-octadecenoico (vaccénico); 11-trans-octadecenoico (transvaccénico); 9-cis-12-hidroxi-octadecenoico (ricinoleico); 9-trans-12-hidroxi-octadecenoico (ricinelaídico); 7-nonadecenoico; 7-trans-nonadecenoico; 10-nonadecenoico; 10-trans-nonadecenoico; 10-13-nonadecadienoico; 10-13-trans-nona-decadienoico; 8-12-octadecadienoico (linoleico); 9-trans-12-trans octadecadienoico (linoelaídico); octadecadienoico (conjugado); 9-12-15-octadecatrienoico (linoléico); 6-9-12-octadecatrienoico (gamma linoléico); 11-trans-eicosenoico; 8-eicosenoico; 11-eicosenoico; 5-eicosenoico; 11-14-eicosadienoico; 8-11-14-eicosatrienoico (homogamma linoléico); 11-14-17-eicosatrienoico; 5-8-11-14-eicosatetraenoico (araquidónico); 5-8-11-14-17-eicosapentaenoico; 7-10-13-16-19-docosapentaenoico; araquidónico; 13-docosenoico (erúrico); 13-transdocosenoico (brasídico); 13-16-docosadienoico; 13-16-19-docosatrienoico; 7-10-13-16-docosatetraenoico; 4-7-10-13-16-19-docosaheptaenoico (DHA); 12-heneicosenoico; 12-15-heneicosadienoico; 14-tricosenoico; 15-tetracosenoico (nervónico).

En algunas realizaciones importantes, la estructura de carbono del alcohol graso puede ser la misma estructura de carbono del: ácido linoleico, ácido palmítico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosaheptaenoico, 2-octanoato, 2-hexanoato, CH₃-hexanoato, CH₃-butanoato o ácido oleico. En realizaciones particularmente preferidas, el alcohol graso tiene la misma estructura de carbono que el: ácido linoleico, ácido palmítico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico o ácido docosaheptaenoico.

Algunos alcoholes grasos son de origen natural y por consiguiente se pueden obtener de fuentes naturales. Otros alcoholes grasos se pueden preparar convirtiendo ácidos grasos en alcoholes grasos utilizando los métodos corrientes, que son bien conocidos por los técnicos con conocimiento del tema. Por ejemplo, los alcoholes grasos se pueden sintetizar a partir de ácidos grasos formando el éster metílico del ácido graso correspondiente y luego reduciendo el éster con NaBH₄, LiAlH₄ u otro reductor.

Los métodos y/o productos de la invención son útiles para tratar diversas enfermedades. Las enfermedades serán obvias a partir de la lista de fármacos que figura más adelante. Entre las enfermedades se encuentran proliferación celular anormal en un mamífero, psicosis, enfermedad infecciosa, afecciones cardiovasculares, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzheimer y demencia. Una realización importante es las enfermedades que implican una proliferación anormal de células en un mamífero. Los métodos y/o productos de la invención pueden ser útiles para tratar cánceres que incluyen, pero no exclusivamente, cáncer de las vías biliares; cáncer de vejiga; cáncer de cerebro incluidos glioblastomas y meduloblastomas; cáncer de mama; cáncer de cuello de útero; coriocarcinoma; cáncer de colon; cáncer de endometrio; cáncer esofágico; cáncer gástrico; neoplasias hematológicas incluidas leucemia linfocítica aguda y mielógena; mieloma múltiple; leucemias asociadas al sida y leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto; neoplasias intraepiteliales incluidas la enfermedad de Bowen y la

enfermedad de Paget; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; linfomas incluidos la enfermedad de Hodgkin y los linfomas linfocíticos; neuroblastomas; cáncer bucal incluido el carcinoma de células escamosas; cáncer de ovario incluidos los que surgen a partir de células epiteliales, células del estroma, células germinales y células mesenquimatosas; cáncer de páncreas; cáncer de próstata; cáncer rectal; sarcomas incluidos leiomioma, rhabdomioma, liposarcoma, fibrosarcoma y osteosarcoma; cáncer de piel incluidos melanoma, sarcoma de Kaposi, cáncer basocelular y cáncer de células escamosas; cáncer testicular incluidos los tumores germinales como seminoma, no seminoma (teratomas, coriocarcinomas), tumores del estroma, y tumores de células germinales; cáncer de tiroides incluidos adenocarcinoma de tiroides y carcinoma medular; y cáncer renal incluidos el adenocarcinoma y el tumor de Wilms.

Los productos y/o los métodos de la invención son útiles, en general, para tratar trastornos proliferativos celulares en mamíferos distintos del cáncer, que incluyen psoriasis, queratosis actínica, etc. También son útiles en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones, secreción excesiva de ácido, afecciones cardiovasculares relacionadas con el colesterol (p. ej., hiperlipidemia e hipercolesterolemia), diarrea, enfermedades ováricas (p. ej., endometriosis, quistes ováricos, etc.) y como anticonceptivos. Otras enfermedades que se pueden tratar con el método de la invención serán evidentes para los especialistas luego de la divulgación y el listado de los compuestos provistos.

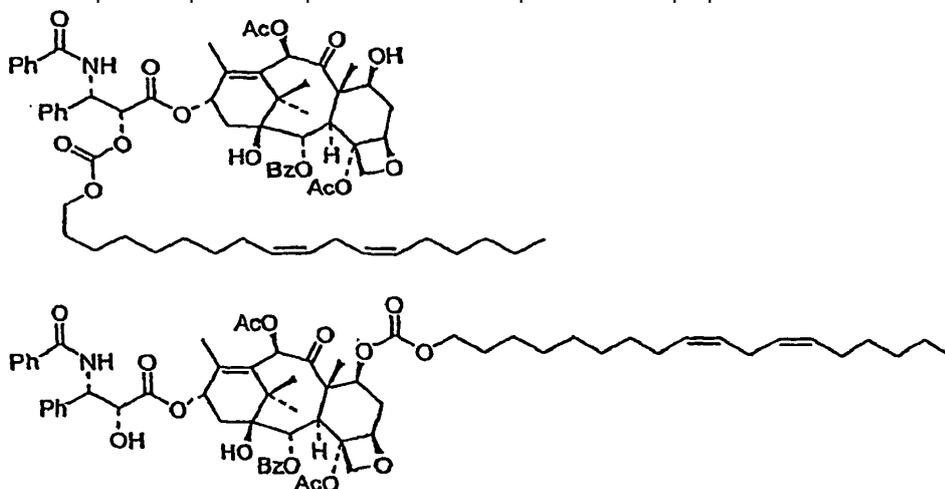
Los métodos y/o productos de la invención también son útiles en el tratamiento de las afecciones específicas del tejido del sistema nervioso central y el tejido del sistema nervioso no central. Dichas afecciones pueden ser específicas del tejido mamario, el tejido gastrointestinal y del tejido ovárico. El tejido también puede ser otro tejido del sistema nervioso periférico. El tejido del sistema nervioso periférico incluye la sangre y el sistema hematopoyético: que incluye plaquetas, pared del vaso sanguíneo y médula ósea; el sistema cardiovascular: que incluye el sistema cardíaco y vascular; el sistema digestivo y excretor: que incluye tubo digestivo, vías biliares, riñón, hígado, páncreas y aparato urinario; el sistema endocrino: que incluye glándula suprarrenal, riñón, ovario, hipófisis, glándula renal, glándula salival, glándula sebácea, testículos, timo y glándula tiroidea; el sistema muscular: que incluye los músculos que mueven el cuerpo; el sistema reproductor: que incluye mama, ovario, pene y útero; el sistema respiratorio que incluye bronquio, pulmón y tráquea; el sistema óseo: que incluye huesos y articulaciones; tejido, fibra, y sistema integumentario: que incluye tejido adiposo, cartílago, tejido conectivo, cutícula, dermis, epidermis, epitelio, fascia, folículo piloso, ligamento, médula ósea, melanina, melanocito, membrana mucosa, piel, partes blandas, cápsula sinovial y tendón.

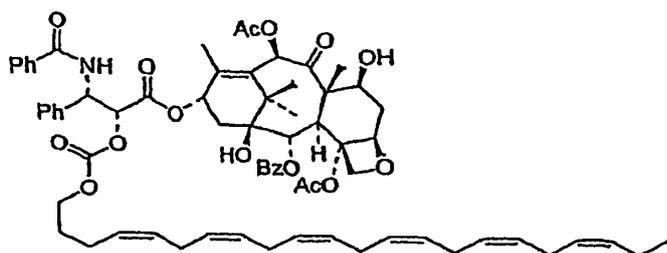
Un medicamento, de acuerdo con este aspecto de la invención puede ser cualquier tipo de fármaco que pueda formar un conjugado con un alcohol graso o un producto intermedio del alcohol graso de acuerdo con la invención. Preferentemente, el fármaco tiene grupos libres que reaccionan con un grupo alcohol libre del alcohol graso o el grupo reactivo de uno de los productos intermedios de la invención. Más preferentemente, el fármaco tiene un grupo libre -OH (grupo hidroxilo), -NH₂ (grupo amino primario), -NHR' (grupo amino secundario donde R' es alquilo, arilo, etc.), -SH (grupo tio) o -CO₂H (ácido carboxílico).

Una porción farmacológica, de acuerdo con la invención, es un medicamento que ha perdido un hidrógeno, en el caso, por ejemplo, de un grupo -OH, -NH₂, NHR' o -CO₂H.

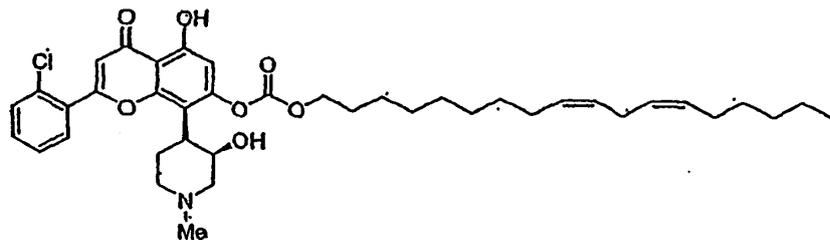
Según se usa en este documento, los medicamentos se pueden seleccionar entre un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

Los compuestos preferidos pueden ser un compuesto o una preparación farmacéutica en la que el compuesto es:

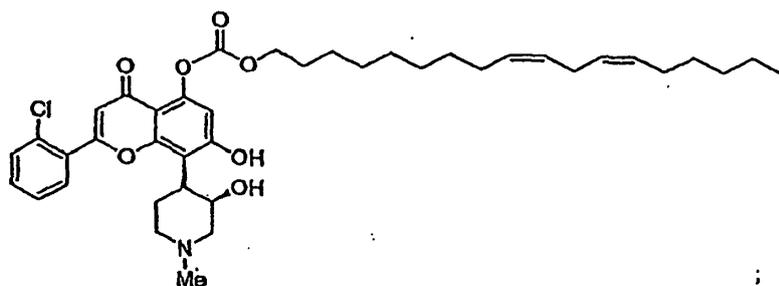




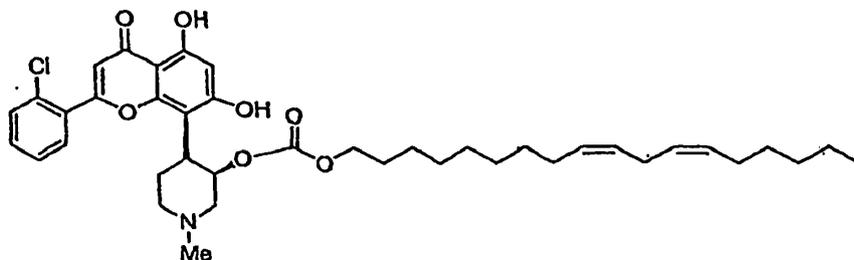
;



5

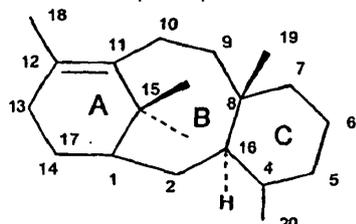


o



10 Esos compuestos se pueden usar para tratar un trastorno de proliferación celular en un mamífero.

Los taxanos son medicamentos particularmente preferidos. Según se usa en este documento, un taxano es una molécula que posee la red de conectividad carbono-átomo tricíclica (A, B y C) siguiente:



15

que se muestra con grupos metilo opcionales y puede incorporar múltiples enlaces carbono-carbono, sustituyentes, grupos funcionales y más anillos. Los taxanos se numeran convencionalmente como se muestra antes.

20 Un taxoide es una molécula estructuralmente relacionada con un taxano en la que la red de conectividad carbono-átomo del taxano anterior está alterada, por ejemplo, por escisión de uno o más de los anillos carbocíclicos, por

supresión o adición de sustituyentes de carbono, por conexión de átomos de carbono que normalmente no están enlazados entre sí, por desconexión de átomos de carbono que normalmente están enlazados entre sí, o por alguna otra reorganización u otro ajuste de la red de conectividad carbono-átomo del taxano, pero en la cual se conservan una o más características estructurales de la red de conectividad carbono-átomo del taxano.

5 El paclitaxel y el docetaxel son ambos taxanos y son anticancerígenos preferidos en la invención. Otro medicamento preferido útil en la presente invención es flavopiridol, que no es un anticancerígeno de tipo taxano.

10 Según se usa en este documento, "acetogeninas anonáceas" incluyen inhibidores de la enzima NADH:ubiquinona oxidoreductasa, incluidos, pero no exclusivamente: asimicina (N° de Reg. CAS 102989-24-2), roliniastatina asimicina (N° de Reg. CAS 157966-79-5), guanacona (N° de Reg. CAS 212616-61-0), escuamocina asimicina (N° de Reg. CAS 120298-30-8), bulatacina asimicina (N° de Reg. CAS 123123-32-0), y escuamotacina asimicina (N° de Reg. CAS 174158-66-8).

15 Según se usa en este documento las mitomicinas son una familia de compuestos que son agentes de reticulación del ADN muy potentes, e incluyen, pero no exclusivamente: mitomicina C, FR-66979, FR-900482, FK-973 y FK-317.

20 Los conjugados de la invención se administran en cantidades eficaces a un sujeto que necesita tratamiento con los medicamentos. Dichos sujetos y dichas cantidades pueden ser determinados por los técnicos con conocimiento del tema. Por ejemplo, un sujeto que necesita un tratamiento antiproliferativo incluye sujetos con diagnóstico de trastorno proliferativo en un mamífero (por ej. cáncer) o que se sospecha que tienen, sufren o se sospecha que sufren, un trastorno proliferativo en un mamífero. Los métodos para identificar a un sujeto que se sospecha que tiene una enfermedad proliferativa pueden incluir una exploración física, biopsia, antecedentes patológicos familiares del sujeto, antecedentes médicos personales o una serie de tecnologías de imagenología como mamografía, resonancia magnética, espectroscopía de resonancia magnética o tomografía de emisión de positrones. Los métodos de diagnóstico de la enfermedad proliferativa y la delimitación clínica de las enfermedades proliferativas son bien conocidos por los especialistas en medicina.

30 Una cantidad eficaz significa la cantidad necesaria para retrasar el inicio, inhibir el progreso, o detener por completo el inicio o el progreso o el diagnóstico, de la afección particular en tratamiento. Por ejemplo, una cantidad eficaz para tratar el cáncer será la cantidad necesaria para inhibir por completo, retrasar o enlentecer la proliferación de células cancerígenas en un mamífero *in situ*.

35 Cuando se administran a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular en tratamiento; la gravedad de la afección; las características individuales del paciente: edad, condición física, tamaño y peso; el tratamiento concomitante; la frecuencia de tratamiento; y el modo de administración. Esos factores son bien conocidos por los técnicos con conocimiento del tema y pueden ser encarados simplemente con la experimentación de rutina. Se prefiere en general utilizar la dosis máxima, es decir la mayor dosis segura según el juicio médico razonable.

40 La dosis máxima tolerada (DMT) para cualquier compuesto terapéutico es identificada como parte de su evaluación clínica. Por ejemplo, los ensayos clínicos de fase I pueden incluir la determinación de la dosis máxima tolerada, la toxicidad limitante de la dosis (TLD) y la farmacocinética de un compuesto de prueba. La "dosis máxima tolerada" según se usa en este documento, se refiere a la mayor dosis de un medicamento que un paciente adulto puede recibir con seguridad, para tratar una enfermedad o afección particular. Por lo tanto, la DMT para cualquier compuesto terapéutico aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) es conocida por los técnicos con conocimiento del tema debido al registro público. La DMT de cualquier compuesto terapéutico particular puede variar de acuerdo con su formulación (p. ej., formulación inyectable, formulación de polímero biodegradable implantable, formulación oral), ruta de administración (por ej., por vía intravenosa, oral, intratumoral), forma de administración (p.ej., infusión, inyección en bolo), dosificación (por ejemplo, cada hora, diariamente, semanalmente) y similares. La DMT se define frecuentemente como el nivel de dosis más alto al cual el 50% de los sujetos a los que se les administró el fármaco presentan una toxicidad limitante de la dosis. Las dosis para los antineoplásicos que se encuentran en el libro Referencia de escritorio para médicos (PDR, por sus siglas en inglés) se definen como la DMT para esos medicamentos. La DMT por definición incluye únicamente las dosis para los fármacos (incluidos los antineoplásicos) utilizados como único medicamento sin el agregado de otros medicamentos celulares, genéticos, farmacéuticos u otros que modifiquen la DMT. Otras definiciones que son clínicamente importantes y generalmente aceptadas serán conocidas por los técnicos con experiencia en el tema.

60 La medida de la dosis máxima tolerada se puede expresar como peso del fármaco por peso del sujeto, peso del fármaco por área de superficie corporal, etc. La DMT de anticancerígenos se suele expresar como peso por metro cuadrado (mg/m^2) de área de superficie corporal. Por ejemplo, la DMT para la infusión de paclitaxel en humanos es de $225 \text{ mg}/\text{m}^2$. La dosis clínica tolerada que se utiliza más a menudo es de $175 \text{ mg}/\text{m}^2$. La DMT también se puede expresar como una dosis relativa a un componente de tiempo, como por ejemplo el peso de fármaco por área de superficie corporal por día.

Para los productos terapéuticos que aún no han sido sometidos a ensayos clínicos en humanos, o sometidos a alguna determinación de la DMT en los seres humanos (por ej., compuestos experimentales o altamente tóxicos), un especialista puede estimar la DMT utilizando modelos animales. El cálculo de la DMT en animales se puede basar en una serie de criterios fisiológicos, como la muerte, toxicidades particulares, pérdida de peso inducida por el fármaco, etc. Utilizando la muerte como criterio de valoración, la DMT puede ser la dosis administrada a los animales de prueba a la cual cada miembro del grupo de prueba sobrevivió. Utilizando la toxicidad como criterio de valoración, la DMT puede ser la dosis a la cual se observó una toxicidad moderada pero no severa. Utilizando la pérdida de peso como criterio de valoración, la DMT puede ser la dosis por encima de la cual se induce un cierto porcentaje de cambio en el peso corporal. Otros métodos para determinar la DMT utilizando modelos animales y diversos criterios de valoración son bien conocidos por los técnicos con conocimiento del tema. La correlación entre la DMT en animales y en humanos para un compuesto terapéutico es una práctica aceptada en el área farmacéutica.

Por ejemplo, se ha determinado que un conjugado de DHA y paclitaxel (Taxoprexin™) tiene una dosis máxima tolerada en animales (ratones, ratas y perros) que es aproximadamente 4-5 veces mayor (en peso) que el paclitaxel solo, o aproximadamente 3-4 veces mayor (en molaridad) que el paclitaxel solo.

En un aspecto de la invención los sujetos tienen necesidad de un tratamiento con un antiviral. Un técnico con conocimiento del tema está familiarizado con diversos antivirales que se usan en medicina para tratar infecciones virales. Otra categoría de medicamento útiles en la presente invención es la de los antivirales. Los antivirales incluyen, pero no exclusivamente, análogos nucleosídicos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la integrasa, incluidos, por ejemplo, los siguientes: acemanano; aciclovir; aciclovir sódico; adefovir; alovedina; alvircept sudotox; clorhidrato de amantadina; arantona; arildona; mesilato de atevirdina; avridina; BRL 47923; BRL 44385; cidofovir; cipamfilina; clorhidrato de citarabina; mesilato de delavirdina; desciclovir; didanosina; disoxaril; edoxudina; enviroxina; famciclovir, clorhidrato de famotina; fiacitabina; fialuridina; fosarilato; foscarnet sódico; fosfonet sódico; ganciclovir; ganciclovir sódico; idoxuridina; indinavir; ketoxal; lamivudina; lobucavir; clorhidrato de memotina; metisazona; nelfinavir; nevirapina; penciclovir, pirodavid; ribavirina; clorhidrato de rimantadina; ritonavir, mesilato de saquinavir; clorhidrato de somantadina; sorivudina; statolon; estavudina; clorhidrato de tilorona; trifluridina; clorhidrato de valaciclovir; vidarabina; fosfato de vidarabina; fosfato de vidarabina sódica; viroxima; zalcitabina; zidovudina; zidoviroxina, inhibidores de la integrasa, TMC-125, y TMC-114, valganciclovir, fomivirsen; zanamivir; oseltamivir; rimantidina; adefovir dipivoxil; tenofovir, tenofovir disoproxil; viramidina; 3-deazaneplanocina A; neplanocina A; saquanavir; maribavir; N-metanocarbatimidina; ácido fusárico; singuanol; ácido glicirrónico; fludaribina; entecavir. MIV-210. Adefovir, cidofovir, BRL 47923 y BRL 44385 son medicamentos particularmente importantes.

Por lo tanto la invención se usa con sujetos en tratamiento que tienen, se sospecha que tienen, desarrollan o se sospecha que desarrollan una enfermedad viral, incluidos, por ejemplo, una infección retroviral por ejemplo por el VIH. Un antiviral preferido útil en la presente invención es adefovir. El adefovir, [9-(2-fosfonometoxietil)adenina (PMEA)] es un análogo nucleotídico que se ha demostrado que es útil, entre otros usos, como inhibidor de la transcriptasa inversa.

Una cantidad eficaz en el caso de un virus significa la cantidad necesaria para retrasar el inicio, inhibir el progreso o detener completamente el inicio o el progreso de la infección viral. En realizaciones particulares, la infección es una infección retroviral, y muy particularmente una infección por el VIH. En general, una cantidad eficaz será la cantidad necesaria para inhibir los síntomas o las características fisiológicas (p. ej., inmunológicas o virales) de la infección viral, cualquiera de las cuales, de lo contrario, se habría producido en un sujeto que sufre una infección viral en ausencia del tratamiento de la invención. Varias variables se pueden usar para evaluar la reducción de la infección viral, que incluyen la inhibición de la replicación viral, una menor disminución del recuento de linfocitos T CD4+, una estabilización o incluso un aumento del recuento de linfocitos T CD4+, y/o una inhibición del incremento de la carga viral o incluso una menor carga viral, por ejemplo, en comparación con las variables del paciente antes del tratamiento, los pacientes no tratados o, en el caso del tratamiento con cócteles, los pacientes que tienen una infección viral tratada con agentes antivirales solos (es decir, sin el conjugado de la invención). Esas variables se pueden controlar utilizando procedimientos de diagnóstico corrientes que incluyen ELISA, reacción en cadena de la polimerasa (PCR y RT-PCR), y citometría de flujo.

En un aspecto de la invención, se tratan sujetos que tienen una psicosis. Un técnico con experiencia en el tema está familiarizado con diversos agentes antipsicóticos que se utilizan en medicina para tratar las psicosis como la esquizofrenia. Los antipsicóticos incluyen, pero no exclusivamente, maleato de acetofenazina; bromhidrato de alentemol; alpertina; azaperona; maleato de batelapina; benperidol; clorhidrato de bencindopirina; brofoxina; bromperidol; decanoato de bromperidol; clorhidrato de butaclamol; butaperazina; maleato de butaperazina; maleato de carfenazina; clorhidrato de carvotrolina; clorpromazina; clorhidrato de clorpromazina; clorprotixeno; cinpereno; cintriamida; fosfato de clomacrano; clopextinol; clopimizida; mesilato de clopizapano; clorhidrato de clorperona clotiapina; maleato de clotixamida; clozapina; clorhidrato de ciclofenazina; droperidol; clorhidrato de etazolato;

fenimida; flucindol; flumezapina; decanoato de flufenazina; enantato de flufenazina; clorhidrato de flufenazina; fluspiperona; fluspirileno; flutrolina; clorhidrato de gevotrolina; halopemida; haloperidol; decanoato de haloperidol; iloperidona; clorhidrato de imidolina; lenperona; succinato de mazapertina; mesoridazina; besilato de mesoridazina; metiapina; milenperona; milipertina; clorhidrato de molindona; clorhidrato de naranol; clorhidrato de neflumozida; 5 ocaperidona; olanzapina; oxiperomida; penfluridol; maleato de pentiapina; perfenazina; pimozida; clorhidrato de pinoxepina; pipamperona; piperacetazina; palmitato de pipotiazina; clorhidrato de piquindona; edisilato de proclorperazina; maleato de proclorperazina; clorhidrato de promazina; quetiapina; remoxiprida; clorhidrato de remoxiprida; risperidona; clorhidrato de rimcazol; clorhidrato de seperidol; sertindol; setoperona; espiperona; tioridazina; clorhidrato de tioridazina; tiotixeno; clorhidrato de tiotixeno; clorhidrato de tioperidona; clorhidrato de tiospirona; clorhidrato de trifluoperazina; trifluperidol; triflupromazina; clorhidrato de triflupromazina y clorhidrato de ziprasidona.

Los antipsicóticos preferidos incluyen, pero no exclusivamente, lorazepam; clordiazepóxido, clorazepato; diazepam, alprazolam; hidroxizina; buspirona; venlafaxina, mefobarbital; meprobamato, doxepina, perfenazina; pamoato de hidroxicina; venlafaxina; mirtazapina; nefazodona; bupropión, fenelzina, tranilcipromina, citalopram; paroxetina; sertralina; amitriptilina; protriptilina; divalproex; clonazepam; clozapina; haloperidol; loxapina; molindona, tiotixeno; pimozida; risperidona; quetiapina; tiotixeno; olanzapina; quetiapina; proclorperazina; mesoridazina; trifluoperazina; clorpromazina; perfenazina y fluvoxamina. Los antipsicóticos que más se prefieren incluyen clozapina; venlafaxina; risperidona; quetiapina; tiotixeno y olanzapina.

Una cantidad eficaz en el caso de la psicosis significa la cantidad sola o en dosis múltiples, necesaria para retrasar el inicio, inhibir completamente o enlentecer el progreso, o detener completamente el inicio o el progreso de la afección psicótica como la esquizofrenia. En general, una cantidad eficaz será la cantidad necesaria para inhibir los síntomas negativos que positivos de la sección psicótica, y preferentemente tanto los síntomas negativos como positivos de la sección psicótica como la esquizofrenia. La inhibición de los síntomas negativos y/o positivos de la esquizofrenia se puede controlar mediante la evaluación psiquiátrica corriente del sujeto a lo largo del tiempo. Además, se pueden emplear otros métodos fisiológicos para vigilar los cambios en la función cerebral que acompañan los síntomas de la esquizofrenia, para controlar la inhibición de los síntomas. Por ejemplo, el estado de avance de la esquizofrenia se puede evaluar usando imagenología de resonancia magnética (MRI) (véase, por ej, 25 DeLisi *et al.*, (*Psychiatry Res.* 74(3):129-140, 1997) o tomografía por emisión de positrones (PET) (véase, por ej., Sabri *et al.*, *Lancet* 349:1735-1739, 1997; Andreasen *et al.*, *Lancet* 349:1730-1734, 1997). Cuando se administran a un sujeto, las cantidades eficaces dependerán, por supuesto, de la afección particular en tratamiento; la gravedad de la afección; las características de cada paciente: edad, condición física, tamaño y peso; el tratamiento concomitante; la frecuencia de tratamiento; y el modo de administración. Esos factores son bien conocidos por los técnicos con experiencia en el tema y pueden ser encarados simplemente con la experimentación de rutina. En general se prefiere el uso de una dosis máxima, es decir, la mayor dosis segura según el juicio médico razonable.

En general, la dosis se puede ajustar adecuadamente para lograr los niveles de fármaco deseados, local o sistémicamente. En general, las dosis orales diarias de conjugados serán entre alrededor de 0.01 mg/kg por día a 1 000 mg/kg al día, preferentemente entre 0.01 mg/kg por día y 10 mg/kg/día. Es de esperar que las dosis IV en el mismo rango sean eficaces. En el caso de que la respuesta en un sujeto sea insuficiente a dichas dosis, se pueden emplear dosis incluso más altas (o dosis más altas eficaces por una vía de administración más localizada diferente) en la medida en que la tolerancia del paciente lo permita. La dosis IV continua durante, por ejemplo 24 horas o dosis múltiples por día también se considera que alcanzan niveles sistémicos de los compuestos adecuados.

Las preparaciones y composiciones farmacéuticas de este documento que contienen que contienen compuestos anticancerígenos, antivirales o antipsicóticos pueden contener opcionalmente otros compuestos anticancerígenos, antivirales o antipsicóticos respectivamente (es decir cócteles). Las preparaciones, formulaciones y composiciones precedentes se pueden encapsular en liposomas, siguiendo procedimientos corrientes para la preparación de liposomas, pero preferentemente no se encapsulan.

Las composiciones también pueden contener otros componentes útiles para formular preparaciones farmacéuticas para la administración a seres humanos, incluidos surfactantes, disolventes, conservantes, diluyentes y similares, todos los cuales son comunes en la industria farmacéutica.

Los surfactantes adecuados para utilizar con la presente invención incluyen surfactantes no iónicos, como ácidos grasos de cadena larga y sus derivados insolubles en agua. Éstos incluyen alcoholes grasos como alcohol lauril cetílico y alcohol estearílico, ésteres de glicerilo como mono, di y triglicéridos y ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos, como propilenglicol, polietilenglicol, sorbitán, sacarosa y colesterol. También son útiles los compuestos que tienen grupos polioxietileno unidos a través de una unión éter con un grupo alcohol. Los compuestos que son particularmente útiles en la presente invención incluyen los ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán y polioxietilenglicerol y los ésteres esteroidales. Los surfactantes particularmente preferidos son Cremophor® EL y Cremophor® EL-P, que son surfactantes de aceite de ricino polioxietilado.

Se está estudiando la posibilidad de que otros surfactantes puedan ser utilizados para solubilizar las composiciones descritas en este documento. Por ejemplo, se está considerando si el polisorbato 80, el polisorbato 20, el laurato de sodio, el oleato de sodio y el monooleato de sorbitán pueden ser útiles en ciertas realizaciones de la presente invención. Los surfactantes aniónicos también pueden ser útiles en la práctica de la presente invención. Los ejemplos de estos incluyen, pero no exclusivamente, colato de sodio, laurilsulfato de sodio, desoxicolato de sodio, laurato de sodio, oleato de sodio y laurato de potasio.

En ciertas realizaciones, se usa etanol deshidratado como solvente para las composiciones descritas en este documento. En otras realizaciones, glicoles como propilenglicol o polietilenglicol se encuentran en el ámbito de aplicación de la invención. Los polioles complejos simples también pueden ser solventes adecuados. Por otra parte, la utilización de alcoholes sin deshidratar también puede ser adecuada dentro del ámbito de aplicación de la presente invención. Se entiende que la determinación de un solvente y su concentración adecuada para solubilizar completamente el conjugado como las composiciones alcohol graso-anticancerígeno, alcohol graso-antiviral y alcohol graso-antipsicótico, forman parte de las habilidades de un especialista y no requieren una experimentación indebida.

Cuando se administran, las formulaciones de la invención se aplican en forma de composiciones farmacéuticamente aceptables. Dichas preparaciones pueden contener en general sales, amortiguadores, conservantes, vehículos compatibles, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos. Cuando se usan en medicina, las sales deben ser farmacéuticamente aceptables, pero se pueden usar de manera conveniente sales que no sean farmacéuticamente aceptables para preparar sus sales farmacéuticamente aceptables y no están excluidas del ámbito de aplicación de la invención. Dichas sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no exclusivamente, las preparadas a partir de los ácidos siguientes: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y benzenosulfónico. Asimismo, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como sales de un metal alcalino o alcalinotérreo, como sales de sodio, potasio o calcio.

Los amortiguadores adecuados incluyen: ácido acético y una sal (1-2% p/v); ácido cítrico y una sal (1-3% p/v); y ácido fosfórico y una sal (0.8-2% p/v).

Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio (0.003-0.03% p/v); clorobutanol (0.3-0.9% p/v); parabenos (0.01-0.25% p/v) y timerosal (0.004-0.02% p/v).

Los principios activos de la presente invención pueden consistir en una composición farmacéutica con una cantidad terapéuticamente eficaz de un conjugado de la invención, opcionalmente incluido en un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" según se usa en este documento significa uno o más rellenos sólidos o líquidos, diluyentes o sustancias encapsulantes, compatibles, que sean adecuados para la administración a un humano u otro animal. El término "vehículo" indica un ingrediente orgánico o inorgánico, natural o sintético, con el cual se combina el principio activo para facilitar la aplicación. Los componentes de las composiciones farmacéuticas son capaces de ser mezclados con las moléculas de la presente invención, y entre sí, de modo que no exista una interacción que menoscabe sustancialmente la eficacia farmacéutica deseada.

Las composiciones aptas para administración parenteral constituyen convenientemente una preparación estéril de los conjugados de la invención. Esta preparación se puede formular de acuerdo con los métodos conocidos. Las formulaciones de los taxanos se pueden encontrar en el capítulo 9 de Taxol: Science and Applications, CRC Press, Inc., 2000 Corporate Boulevard, N.W., Boca Raton, FL 33431. En general, el taxol ha sido formulado como una mezcla de cremaphor EL 6 mg/ml (aceite de castor polioxietilado)/etanol, que se diluye al volumen final con solución salina normal o dextrosa al 5%. Se ha formulado una solución de taxotere® 15 mg/ml en mezcla de polisorbato 80 (monooleato de polioxietileno sorbitán)/etanol, diluida con dextrosa al 5%.

Por lo tanto la preparación estéril puede ser una solución o suspensión estéril en un diluyente o solvente atóxico, parenteralmente aceptable. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles, como medio solvente o suspendente. Para este propósito se puede utilizar cualquier aceite fijo blando, incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar ácidos grasos como el ácido oleico. Las formulaciones de vehículos para la administración oral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, etc. se pueden encontrar en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA.

Un sujeto, según se usa en este documento, significa seres humanos, primates, caballos, vacas, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos y roedores.

Se dispone de diversas vías de administración. El modo particular seleccionado dependerá naturalmente del fármaco particular seleccionado, la gravedad de la enfermedad en tratamiento y la dosis necesaria para obtener eficacia terapéutica. Los métodos de esta invención, en términos generales, se pueden practicar usando cualquier modo de administración que sea médicamente aceptable, es decir, cualquier modo que produzca niveles eficaces de

los compuestos activos sin causar efectos adversos clínicamente inaceptables. Dichos modos de administración incluyen la vía oral, rectal, sublingual, tópica, nasal, transdérmica o parenteral. El término "parenteral" incluye subcutánea, intravenosa, intramuscular o infusión. Se prefieren las vías intravenosa y oral.

5 Las composiciones se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas unitarias y se pueden preparar por cualquiera de los métodos conocidos en el área farmacéutica. Todos los métodos incluyen asociar los conjugados de la invención con un vehículo que constituye uno o más de los ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los compuestos con un vehículo líquido, un vehículo sólido finamente dividido, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

10 Las composiciones adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, por ejemplo cápsulas, obleas, comprimidos o trociscos, cada uno conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo. Otras composiciones incluyen suspensiones en licores acuosos o líquidos no acuosos como un jarabe, un elixir o una emulsión.

15 Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de liberación en el tiempo, de liberación retardada o de liberación sostenida. Dichos sistemas pueden evitar la administración repetida de los principios activos de la invención, aumentando la conveniencia para el sujeto y el médico. Existen muchos tipos de sistemas de administración de liberación y son conocidos por los técnicos con experiencia en el tema. Estos incluyen sistemas a base de polímeros como ácido poliláctico y poliglicólico, polianhídridos y policaprolactona; sistemas no poliméricos que son lípidos que incluyen esterol, como el colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos o grasas neutras, como mono, di y triglicéridos; sistemas de liberación de hidrogel; sistemas silásticos; sistemas a base de péptidos, recubrimientos de cera, comprimidos que usan aglutinantes y excipientes convencionales, implantes parcialmente fusionados y similares. Además, se puede usar un sistema de liberación con un equipo basado en una bomba, alguno de los cuales está adaptado para su implantación.

20 También se puede usar un implante de liberación sostenida a largo plazo. Liberación a "largo plazo", según se usa en este documento, significa que el implante está construido y dispuesto para liberar niveles terapéuticos del principio activo durante al menos 30 días, y preferentemente 60 días. Los implantes de liberación sostenida a largo plazo son bien conocidos por los técnicos con experiencia en el tema e incluyen algunos de los sistemas de liberación descritos antes.

25 Los especialistas serán capaces de reconocer sin más experimentación que la de rutina, numerosos equivalentes de los productos y los procesos específicos descritos anteriormente. Dichos equivalentes también pretenden estar comprendidos por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

30 Los ejemplos siguientes se proveen para guiar a los especialistas. Se pueden efectuar diversos cambios y modificaciones, como resultará evidente para los especialistas, y están comprendidos por el alcance de la invención. El alcohol linoleílico, otros alcoholes grasos, y ácidos grasos se obtuvieron de Nu-Chek Prep, Inc. (Elysian, MN). Los reactivos y solventes utilizados se pueden obtener fácilmente, por ejemplo, de Aldrich Chemical Co., Inc (Milwaukee, WI), EM Sciences (Cincinnati, OH) y VWR Scientific (Bridgeport, NJ).

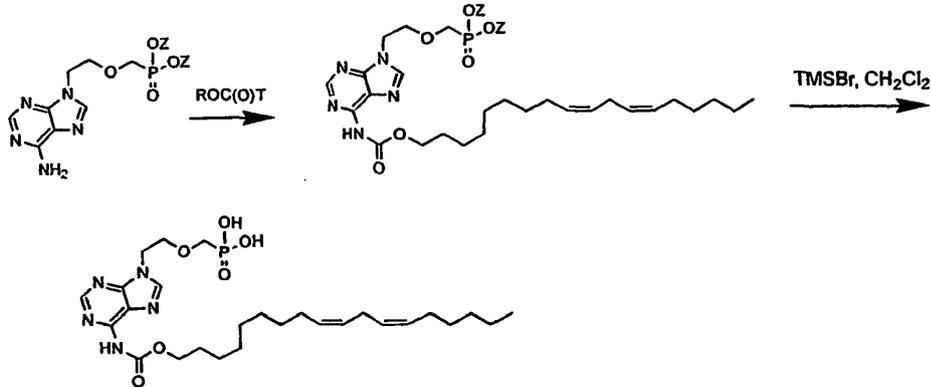
Ejemplos

45 Ejemplo 1: Síntesis de para-nitrofenilcarbonato de linoleilo

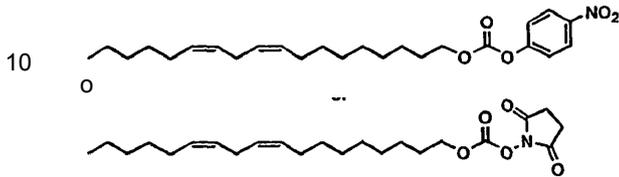
50 A una solución a temperatura ambiente en agitación vigorosa que contenía alcohol linoleílico (1.07 g, 4.05 mmol, 1.0 equiv.), CH₂Cl₂ (15 mL) y Et₃N (845.9 µL, 6.07 mmol, 1.5 equiv) en atmósfera de argón, se le agregó gota a gota una solución que contenía *para*-nitrofenil cloroformiato (815.6 mg, 4.05 mmol, 1.0 equiv) y CH₂Cl₂ (5 mL). Después de una hora, la reacción pareció haberse completado, según se controló por cromatografía en capa fina. Para asegurarse de que se había completado, se agregaron aproximadamente 50 mg de *para*-nitrofenil cloroformiato, y la reacción se dejó en agitación otra 0.5 h. En ese momento, la reacción se concentró hasta aproximadamente la mitad del volumen y el sobrenadante se decantó directamente en dos (2) samplets de gel de sílice Biotage de 3.0 g (Biotage, Inc., Charlottesville, VA). El producto de carbonato se purificó en el sistema de purificación Biotage Quad 4 utilizando dos cartuchos de sílice 25 M de 40 gramos, eluyendo con EtOAc/hexanos 1:9. El producto de carbonato se aisló como un líquido viscoso transparente ligeramente amarillo (1.47 g; rendimiento 84.2%). La reacción se representa esquemáticamente a continuación:

Ejemplo 3: Síntesis de un conjugado alcohol graso-adefovir mediante una unión carbamato

5 Se conjuga adefovir (PMEA) con un alcohol graso usando el procedimiento siguiente:



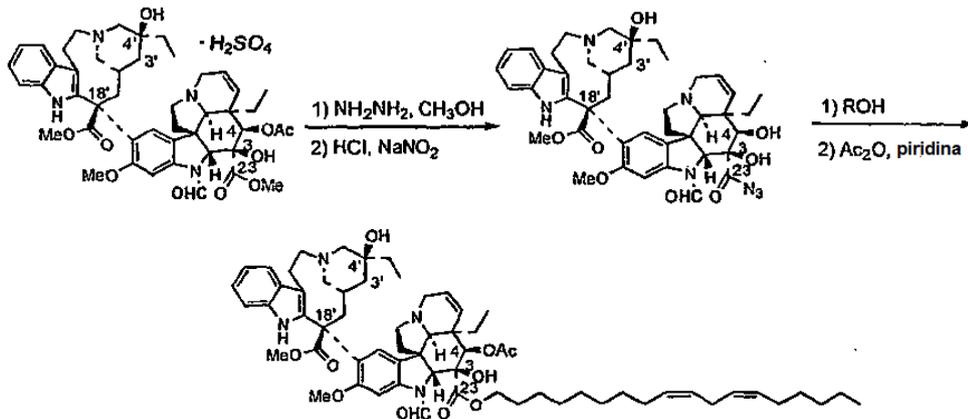
donde Z es metilo o etilo y ROC(O)T es:



Ejemplo 4: Síntesis de un conjugado alcohol graso-vincristina mediante una unión éster

15

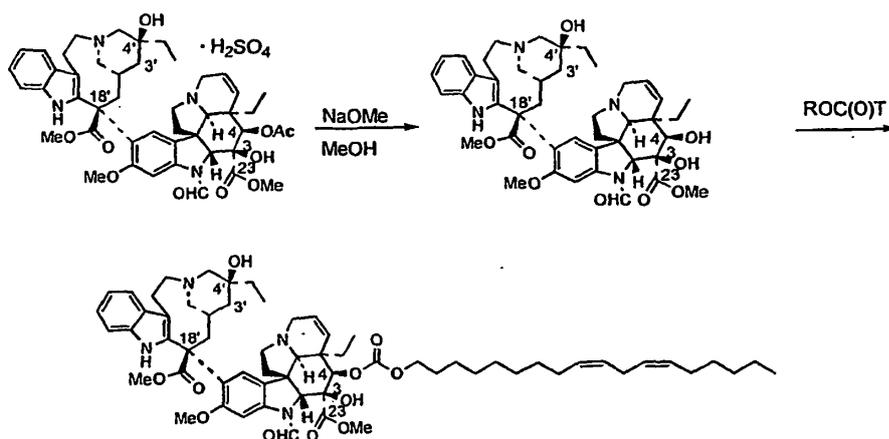
La vincristina se conjuga con un alcohol graso en la posición 23 usando el procedimiento siguiente:



20 La vinblastina se conjuga con alcoholes grasos usando el mismo procedimiento.

Ejemplo 5: Síntesis de un conjugado alcohol graso-vincristina mediante una unión carbonato

La vincristina se conjuga con un alcohol graso en la posición 4 usando el procedimiento siguiente:



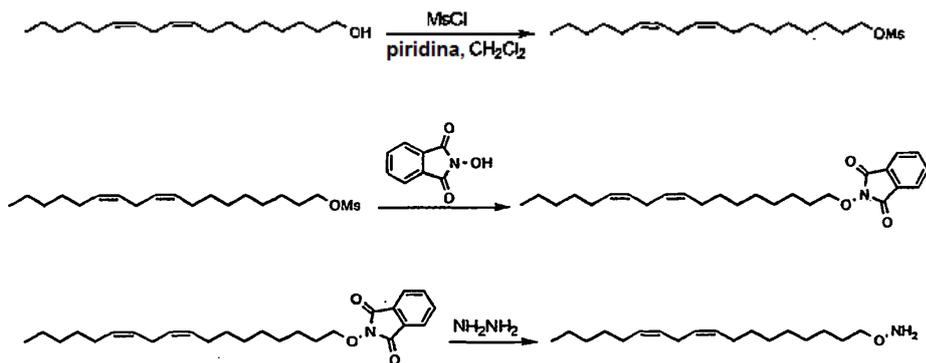
donde ROC(O)OT es el descrito antes. La vinblastina se conjuga con alcoholes grasos usando el mismo procedimiento.

5

Ejemplo 6: Síntesis de una O-alkil graso hidroxilamina

Los alcoholes grasos se derivatizaron a O-alkil graso hidroxilamina usando el procedimientos siguiente:

10

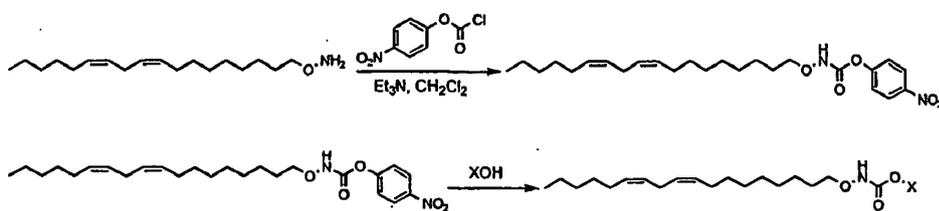


15

donde MsCl es cloruro de metanosulfonilo.

Ejemplo 7: Síntesis de una O-alkil graso hidroxilamina conjugada con un medicamento

20 El alcohol graso se derivatiza en primer lugar a una hidroxilamina como en el Ejemplo 6 y, a continuación, se conjuga con un medicamento (XOH) usando el procedimiento siguiente:

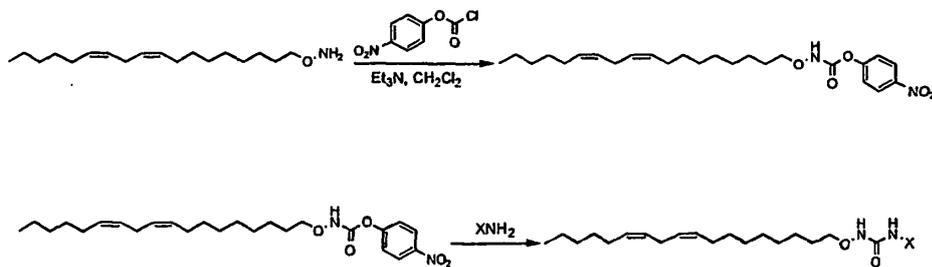


25

donde Et₃N es trietilamina.

Ejemplo 8: Síntesis de una O-alkil graso hidroxil amina conjugada con un medicamento

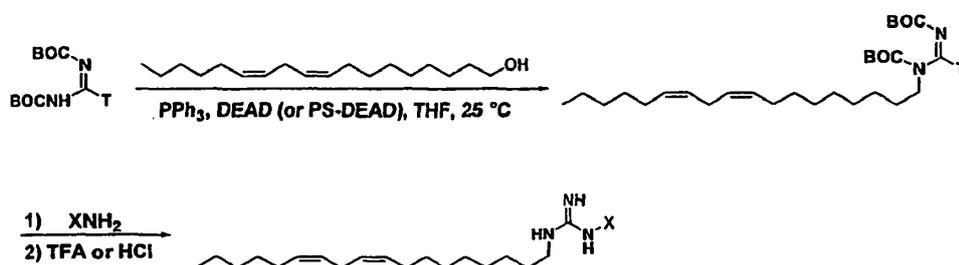
30 El alcohol graso se derivatizar primero a una y hidroxilamina como en el ejemplo 6 y después se conjuga con un medicamento (XNH₂) usando el procedimiento siguiente:



Ejemplo 9: Síntesis de un conjugado medicamento-alcohol graso a través de una unión guanidina

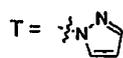
5

El alcohol graso se conjuga con un medicamento (XNH₂) usando el procedimiento siguiente:



10

donde T = Sme (1,3-Bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea) o



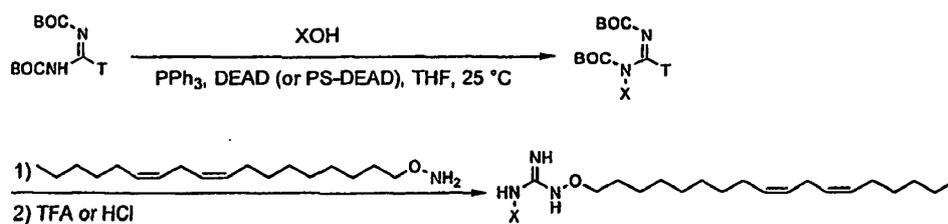
(*N,N'*-Bis(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamidina) y PPh₃ es trifenilfosfina, DEAD es azodicarboxilato de dietilo, PS-DEAD es azodicarboxilato de dietilo soportado sobre poliestireno, THF es solvente tetrahidrofurano, TFA es ácido trifluoroacético y HCl es ácido clorhídrico.

15

Ejemplo 9: Síntesis de una O-alkil graso hidroxilamina conjugada con un medicamento

20

La O-alkil graso hidroxilamina (preparada como se describió antes) se conjuga con un medicamento (XOH) usando el procedimiento siguiente:

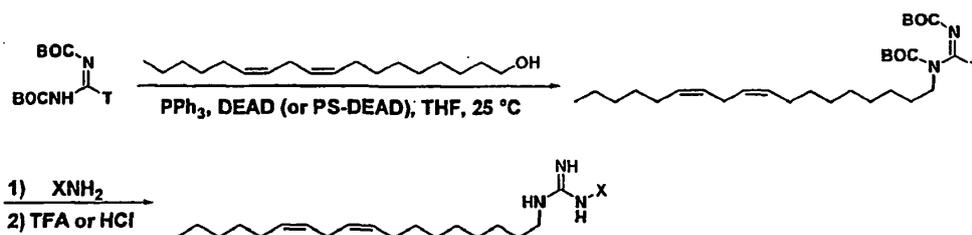


25

Ejemplo 10: Síntesis de un conjugado medicamento-alcohol graso a través de una unión guanidina

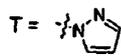
30

El alcohol graso se conjuga con un medicamento (XNH₂) usando el procedimiento siguiente:



35

donde T = Sme (1,3-Bis(*tert*-butoxicarbonil)-2-metil-2-tiopseudourea) o



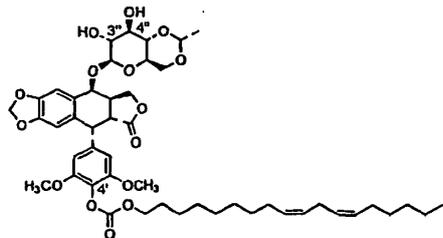
(*N,N'*-Bis(*tert*-butoxicarbonil)-1H-pirazol-1-carboxamida) y PPh₃ es trifenilfosfina, DEAD es azodicarboxilato de dietilo, PS-DEAD es azodicarboxilato de dietilo soportado sobre poliestireno, THF es solvente tetrahidrofurano, TFA es ácido trifluoroacético y HCl es ácido clorhídrico.

5

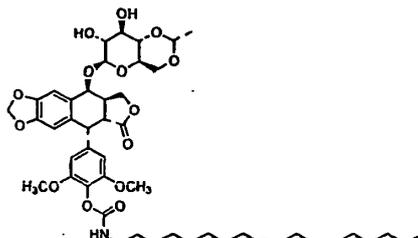
Ejemplo 11: Ejemplos de conjugados de etopósido

Los conjugados de etopósido-alcohol graso siguientes se prepararon utilizando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:

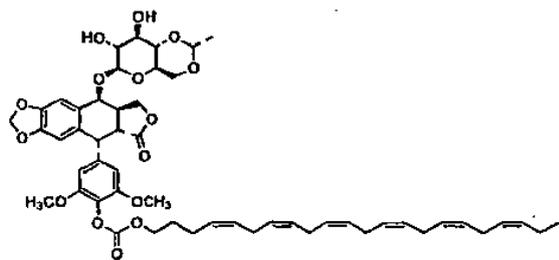
10



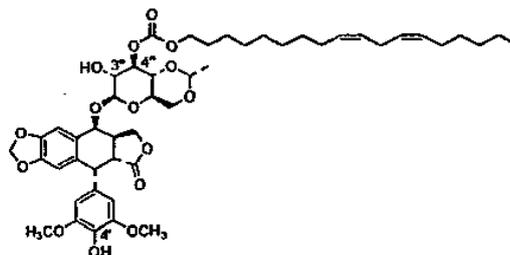
Etopósido, carbonato de 4'-linoleilo



Etopósido, carbamato de 4'-linoleilo (C₁₈)



Etopósido, carbonato de 4'-docosahexaenilo



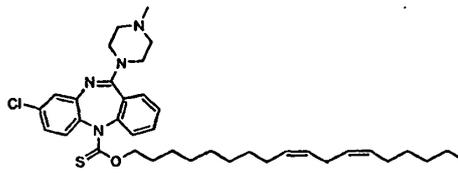
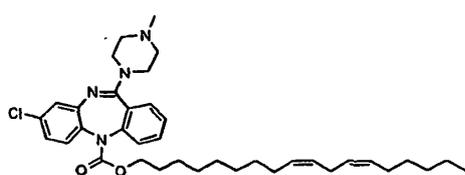
Etopósido, carbonato de 4'-linoleilo

15

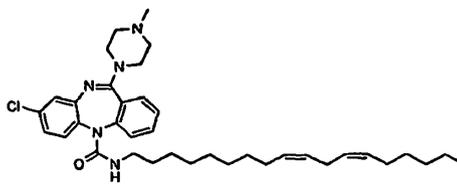
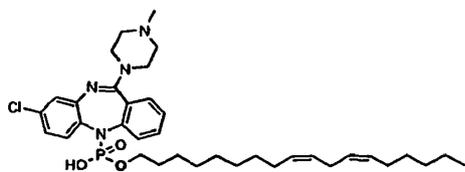
Ejemplo 12: Ejemplos de conjugados de clozapina

20

Los conjugados de clozapina-alcohol graso siguientes se preparan usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



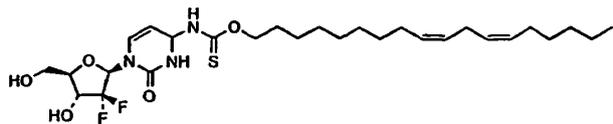
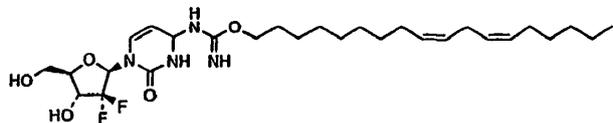
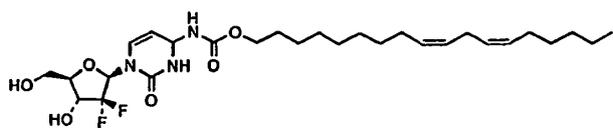
25



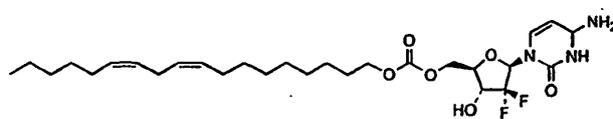
Ejemplo 13: Ejemplos de conjugados de gemcitabina

30

Los conjugados de gemcitabina-alcohol graso siguientes se preparan usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



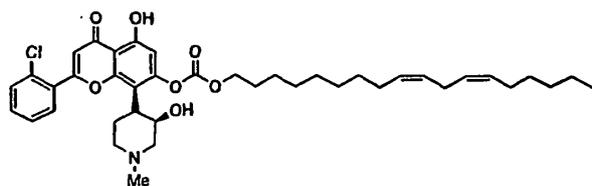
5



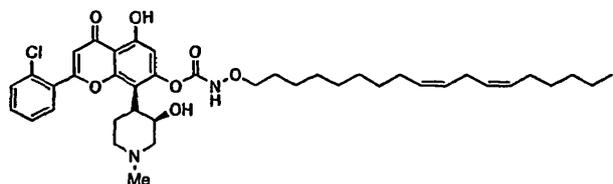
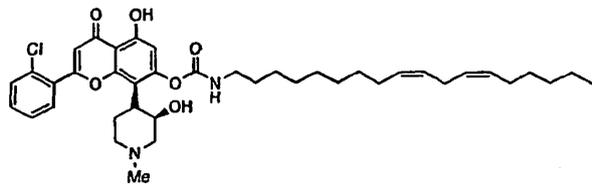
Ejemplo 14: Ejemplos de conjugados de flavopiridol

10

Los conjugados de flavopiridol-alcohol graso siguientes se preparan utilizando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



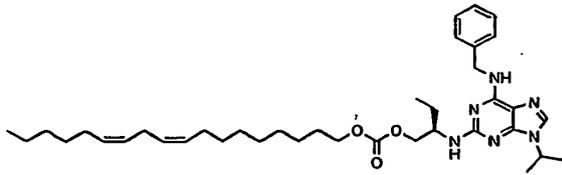
15



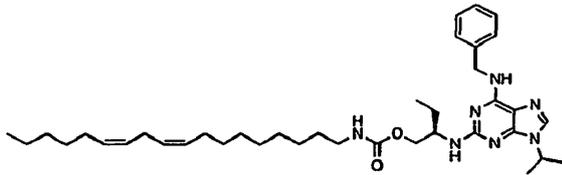
20 Análogamente, los conjugados se preparan con alcoholes grasos conjugados en la posición 5 y en la posición 3 del flavopiridol.

Ejemplo 15: Ejemplos de conjugados de roscovitina

25 Los conjugados de roscovitina-alcohol graso siguientes se preparan usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



Roscovitina, carbonato de 3'-linoleilo



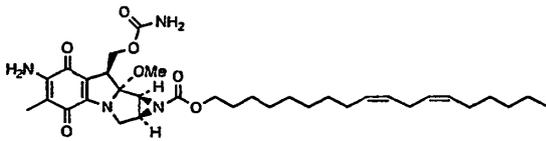
5 Roscovitina, carbamato de 3'-linoleilo (C₁₆)

Análogamente, los conjugados se preparan con alcoholes grasos conjugados ya sea en el nitrógeno 1' amino de guanidinio o bien al nitrógeno de la C6 bencilamina después de proteger el grupo hidroxilo primario de la roscovitina.

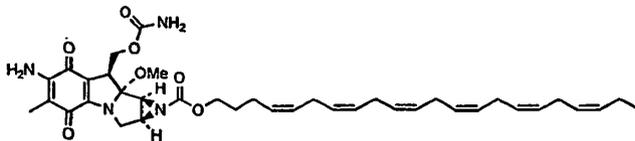
10 Ejemplo 16: Ejemplos de conjugados de mitomicina C

Los conjugados de mitomicina C-alcohol graso siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:

15



Mitomicina C, carbamato de linoleilo



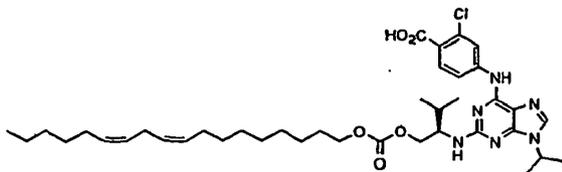
20

Mitomicina C, carbamato de docosahexaenilo

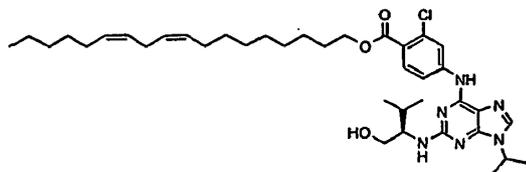
Ejemplo 17: Ejemplos de conjugados de purvalanol

25

Los conjugados de purvalanol B-alcohol graso siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



30 Purvalanol B, carbonato de linoleilo

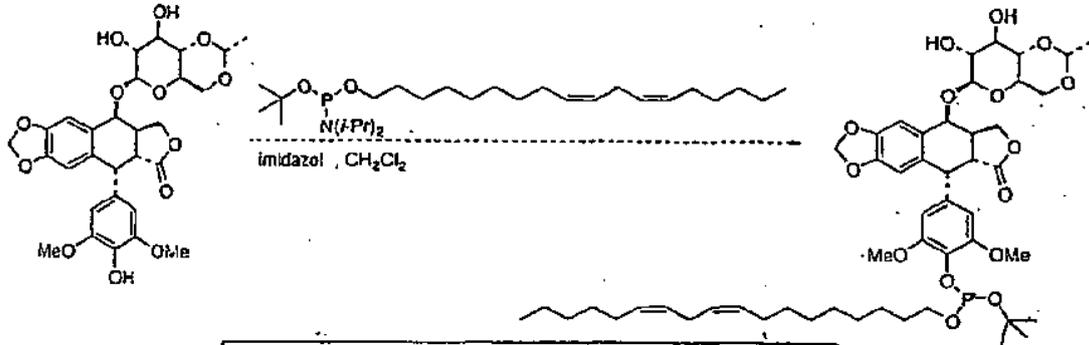
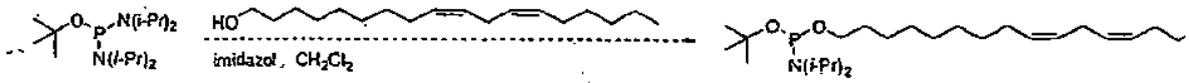


Purvalanol B, éster de linoleilo

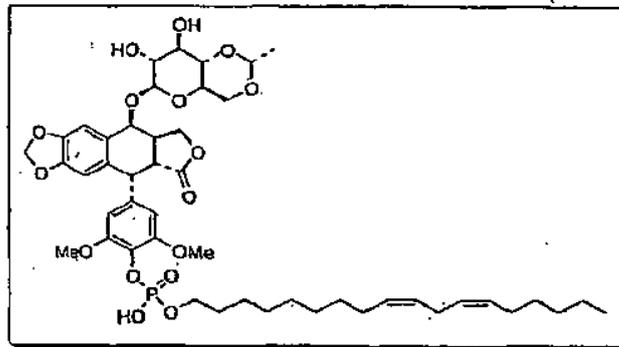
5 La conjugación en la porción ácido carboxílico del purvalanol A requiere la protección del grupo hidroxilo libre, la que puede ser realizada de forma rutinaria por los especialistas. Un especialista también apreciará que los alcoholes grasos también se pueden conjugar con un grupo amino del purvalanol A, así como se pueden formar conjugados de alcohol graso análogos con purvalanol B.

10 Ejemplo 18: Síntesis de conjugados de etopofos–alcohol graso

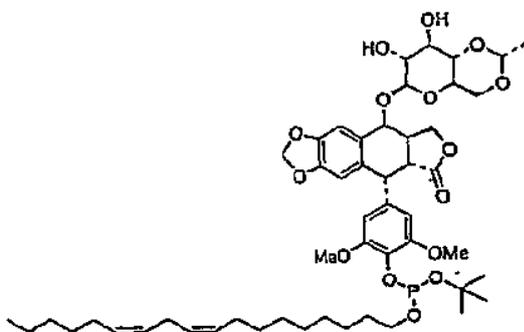
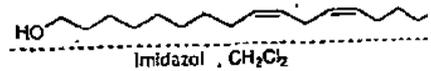
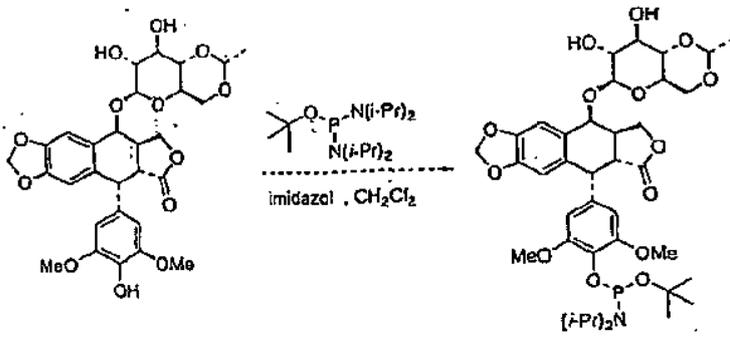
Los conjugados de etopofos-fosfato de alcohol graso siguientes se preparan usando dos metodologías diferentes, como se muestra a continuación:



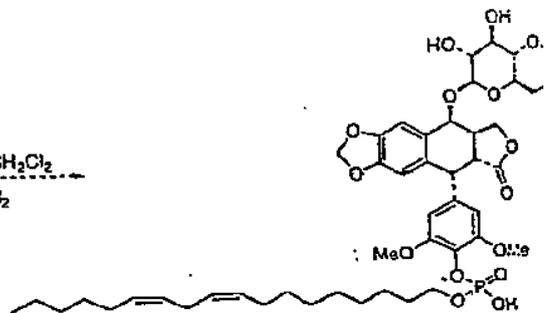
1) $t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2
2) TFA , CH_2Cl_2



Etopofos, éster fosfato del alcohol graso



1) $t\text{-BuOOH}$, CH_2Cl_2
2) TFA , CH_2Cl_2

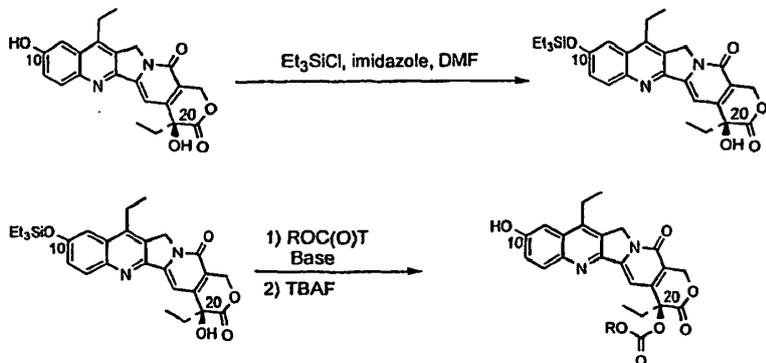


Etopofos, éster fosfato del alcohol graso

Ejemplo 19: Síntesis de un conjugado alcohol graso-SN-38 mediante una unión carbonato

El SN-38 se conjuga con un alcohol graso en la posición 20 usando el procedimiento siguiente:

5

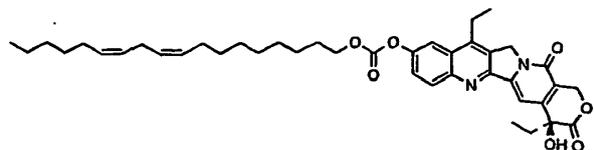


10 donde Et_3SiCl es clortrietilsilano, DMF es dimetilformamida, la base es *N,N*-diisopropiletilamina o 4-dimetilaminopiridina, y TBAF es fluoruro de tetra-*n*-butilamonio.

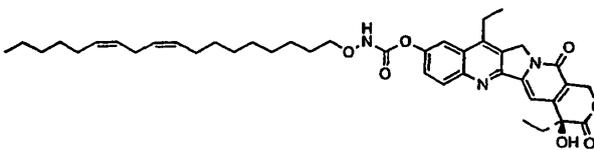
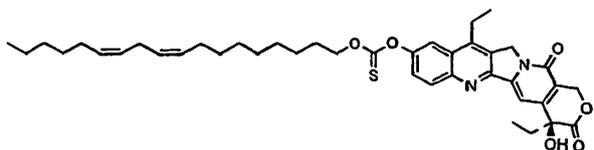
Ejemplo 20: Ejemplos de conjugados de SN-38

15

Los conjugados de SN-38-alcohol graso siguientes se preparan usando métodos análogos a los descritos antes y en la especificación:



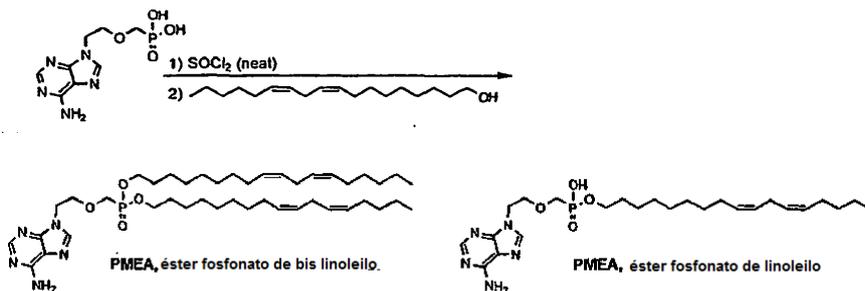
20



25 Ejemplo 21: Síntesis de un conjugado alcohol graso-adefovir mediante una unión fosfonato

El adefovir se conjuga con un alcohol graso mediante el procedimiento siguiente:

30



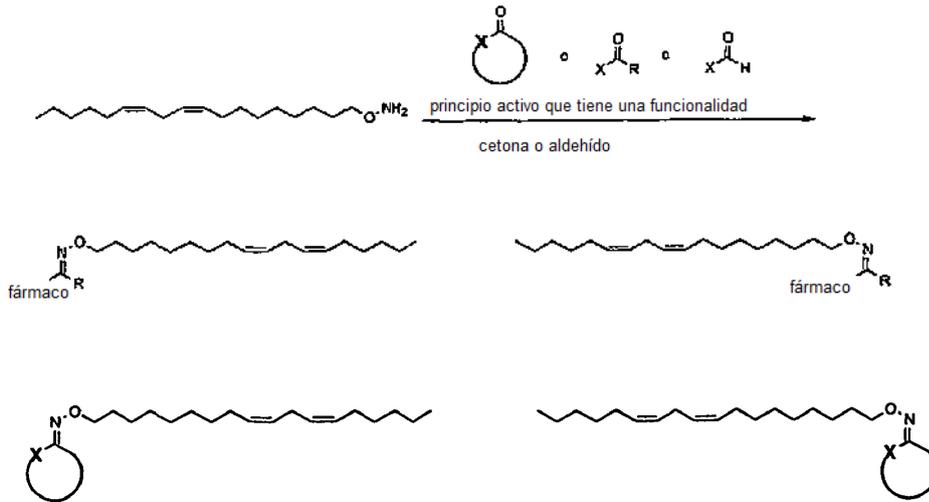
Como comprenderá un especialista, un equivalente de alcohol linoleílico formará generalmente un conjugado con una porción alcohol graso y dos equivalentes de alcohol linoleílico formarán generalmente un conjugado con dos porciones alcohol graso.

5

Ejemplo 22: Síntesis de un conjugado alcohol graso-medicamento mediante una unión oxima

El alcohol graso se convierte en una O-alkil graso hidroxilamina y después se conjuga con un medicamento a través de una unión oxima usando el procedimiento siguiente:

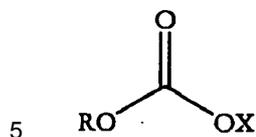
10



15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

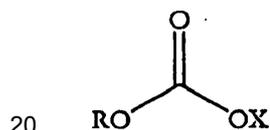


10 donde R es un grupo graso $\text{C}_8\text{-C}_{26}$ de un alcohol graso ROH y X es una porción farmacológica de un medicamento XOH, donde el medicamento es un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

15 2. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, en el cual el alcohol graso ROH tiene una estructura de carbono que es la misma estructura de carbono de un ácido graso presente naturalmente en los seres humanos, preferentemente un ácido graso $\text{C}_{12}\text{-C}_{26}$ o un ácido graso $\text{C}_{14}\text{-C}_{24}$.

3. Una preparación farmacéutica que contiene un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o 2 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. Un método para preparar un compuesto de fórmula:



25 que comprende hacer reaccionar un producto intermedio de fórmula ROC(O)T con un medicamento de fórmula XOH durante un tiempo suficiente para formar el compuesto, en el cual T es un grupo saliente, R es un grupo graso $\text{C}_8\text{-C}_{26}$ de un alcohol graso ROH y X es una porción farmacológica del medicamento de fórmula XOH, donde el medicamento es un taxano o un taxoide, flavopiridol, adefovir, vincristina, etopósido, gemcitabina, roscovitina, purvalanol o SN-38.

5. Una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 3 para tratar un trastorno.

30 6. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 o 2, una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 3 o 5, o un método como el reivindicado en la reivindicación 4, donde el alcohol graso ROH tiene una estructura de carbono que es la misma estructura de carbono de un ácido graso seleccionado entre ácido mirístico, ácido palmítico, ácido palmitoleico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosenoico, ácido docosatetraenoico, ácido docosapentaenoico, ácido docosahexaenoico y ácido nervónico.

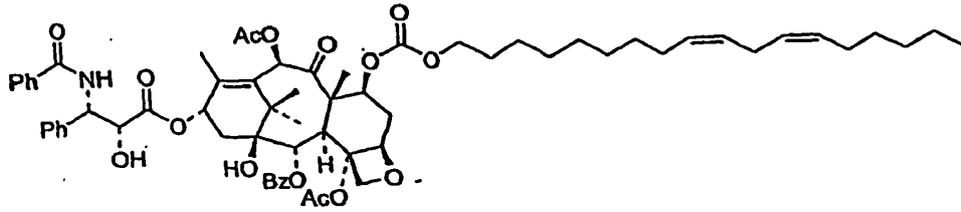
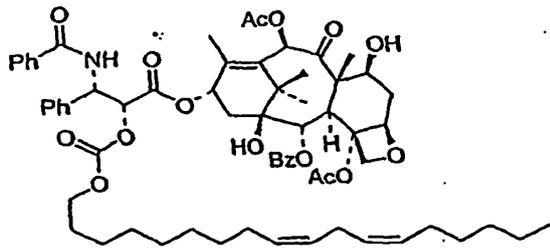
40 7. Un compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1, 2 o 6, una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 3, 5 o 6, o un método como el reivindicado en la reivindicación 4 o 6, donde el medicamento es un anticancerígeno, un antiviral o un antipsicótico.

8. Una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 5 donde el trastorno es:

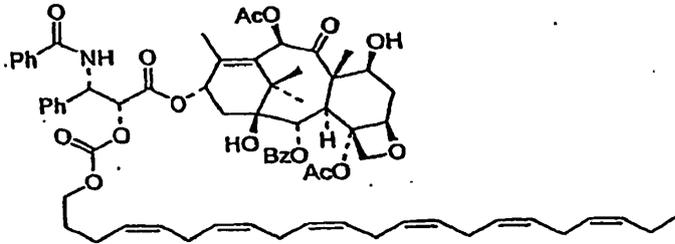
- 45
- a) un trastorno de proliferación celular en un mamífero;
 - b) un trastorno viral en un mamífero; y/o
 - c) un trastorno psiquiátrico en un mamífero.

9. Un compuesto, una preparación farmacéutica o un método como los reivindicados en la reivindicación 6, donde el taxano es paclitaxel o docetaxel.

50 10. Un compuesto o una preparación farmacéutica como los reivindicados en la reivindicación 6 o 9, donde el compuesto es:

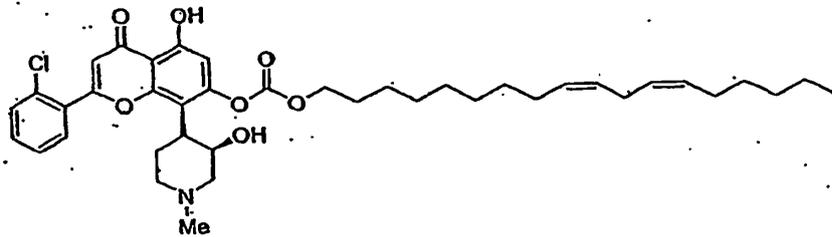


;

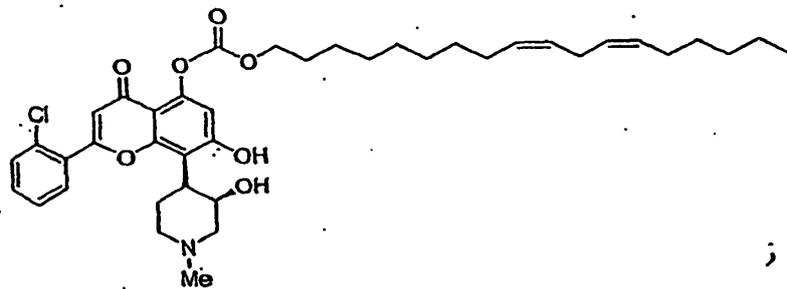


5

;

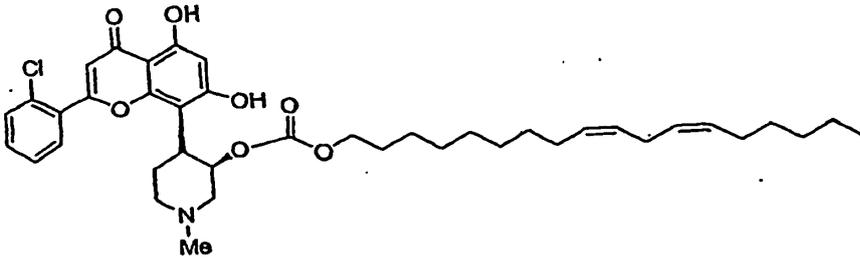


;



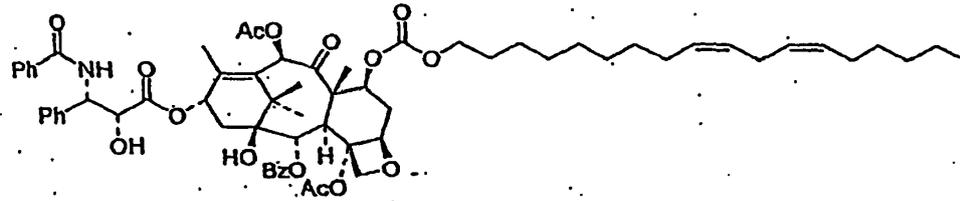
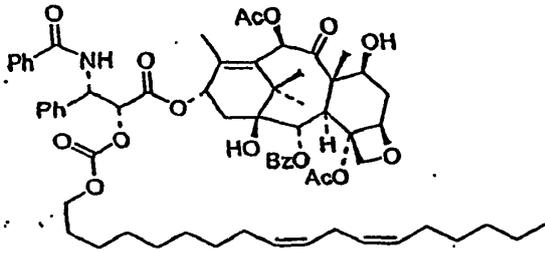
;

10 o

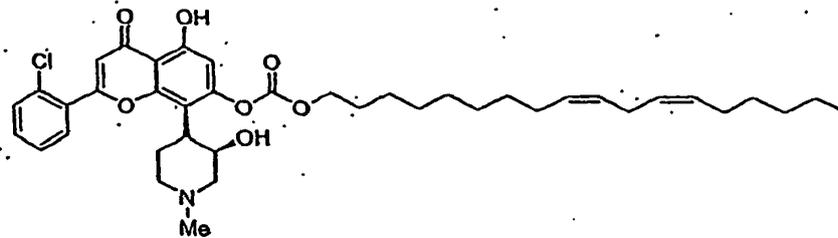
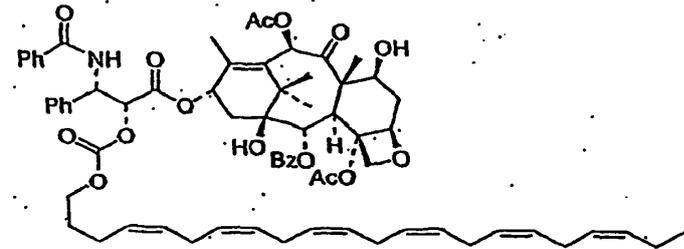


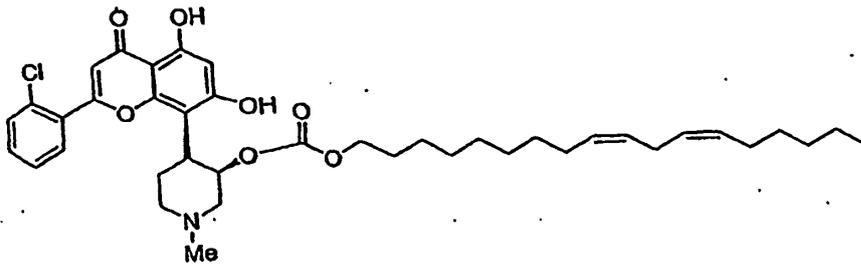
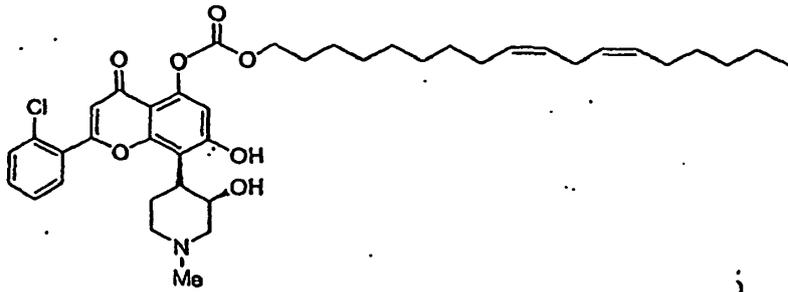
11. Una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 8 o 9, donde el trastorno es un trastorno de proliferación celular en un mamífero y el compuesto es:

5



10





- 5 12. Una preparación farmacéutica como la reivindicada en la reivindicación 8, donde el trastorno es un trastorno viral en un mamífero y el medicamento es adefovir, o donde el trastorno es un trastorno de proliferación celular en un mamífero y el medicamento es paclitaxel o flavopiridol.

FIGURA 1

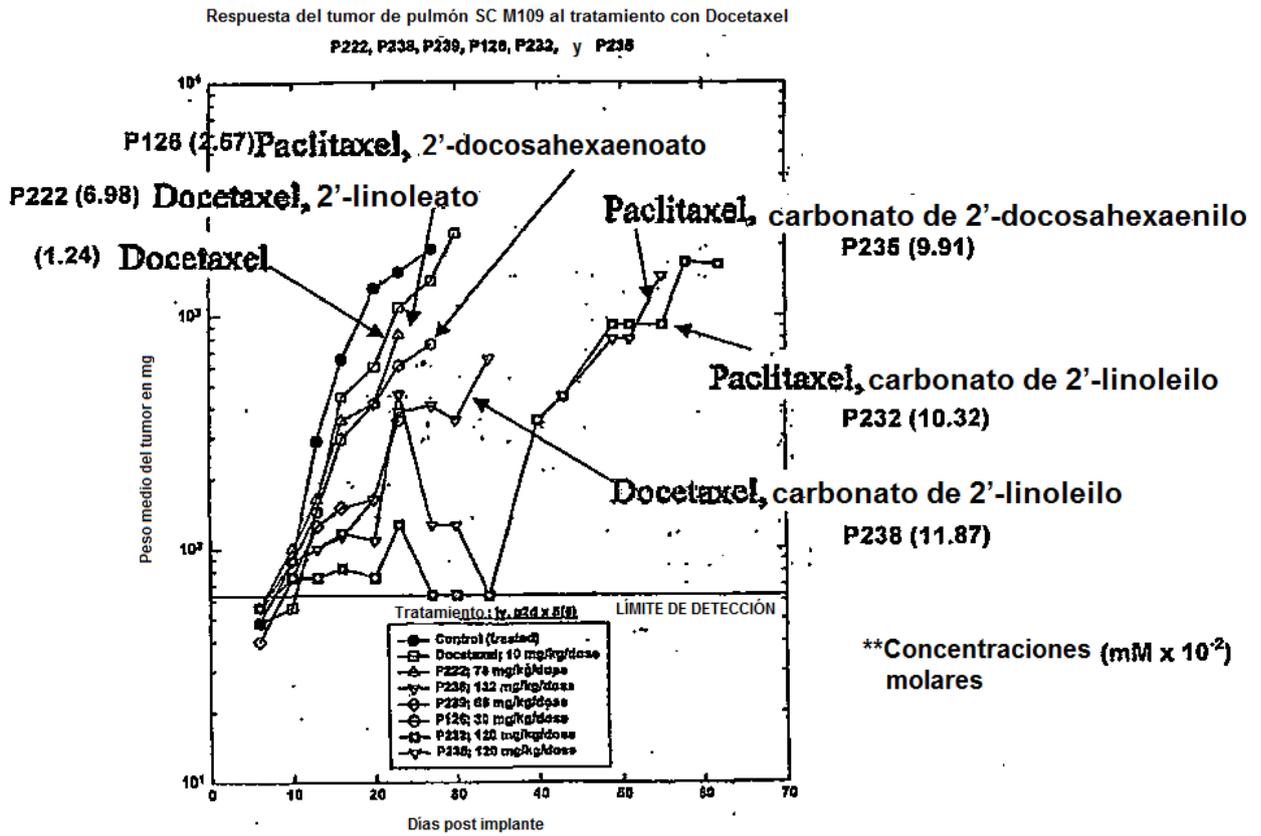


FIGURA 2

Respuesta del tumor de pulmón SC M109 al tratamiento con Etopósido, P236 y P237

