

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 965 965**

51 Int. Cl.:

**C07J 41/00** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61K 31/575** (2006.01)

**C07C 9/00** (2006.01)

**C07C 211/42** (2006.01)

**C07C 271/16** (2006.01)

**A61K 31/325** (2006.01)

**C07C 269/06** (2006.01)

**C07C 271/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2018 PCT/CN2018/102494**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2019 WO19037791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2018 E 18848750 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.10.2023 EP 3674289**

54 Título: **Profármaco de rasagilina de acción prolongada, método de preparación y uso del mismo**

30 Prioridad:

**25.08.2017 CN 201710742461**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.04.2024**

73 Titular/es:

**GUANGZHOU HENOVCOM BIOSCIENCE CO., LTD (100.0%)  
9F Zone C 411 Kaiyuan Road, HuangPu District  
Guangzhou, Guangdong 510535, CN**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JIANCUN;  
LI, DEYAO;  
ZHOU, YIQIAN y  
WU, YIWU**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 965 965 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**

Profármaco de rasagilina de acción prolongada, método de preparación y uso del mismo

Referencia cruzada a la solicitud relacionada

Esta solicitud reivindica beneficios prioritarios para la Solicitud China No. CN201710742461.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo técnico de la química médica, en particular, se refiere a un profármaco de rasagilina de acción prolongada y a un método de preparación, así como al uso del mismo.

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Parkinson (PD), también denominada parálisis agitante, es una enfermedad neurodegenerativa común. Es progresiva, múltiple, de inicio insidioso, etc., y sus principales síntomas pueden incluir lentitud de movimiento, rigidez muscular, temblor en reposo e inestabilidad postural. La morbilidad de la PD es infrecuente en personas menores de 50 años, pero aumenta rápidamente en personas mayores de 60 años. Se estima que hay más de 2 millones de pacientes con PD en China, en donde la morbilidad es de aproximadamente el 1.7 % entre personas mayores de 65 años, y tiende a aumentar con el procedimiento de envejecimiento de la población en China.

15 Las principales características patológicas de la PD son la muerte de neuronas dopaminérgicas en la nigra y la degeneración de la ruta del nigrostriatum. Además, los cuerpos de Lewy están presentes en el citosol de las neuronas dopaminérgicas residuales. Las células del cerebro que producen dopamina pierden gradualmente su capacidad de afectar al sistema nervioso, por lo que la capacidad de controlar los músculos de los pacientes empeora.

20 La levodopa es dominante en el tratamiento farmacológico de la PD. Para el tratamiento de la PD, con una dosificación oral cada vez mayor y un tiempo de administración cada vez menor de levodopa la eficacia se debilita y se presentan con mayor frecuencia reacciones adversas tales como fenómenos on-off, fluctuaciones de los síntomas motores y tolerancia a los fármacos. La monoaminoxidasa (MAO-B) en el cerebro es una de las enzimas clave para el metabolismo de la dopamina y generará algunos radicales libres durante el catabolismo de la dopamina, provocando estrés oxidativo y ocasionando muerte neuronal.

25 La rasagilina es un inhibidor de segunda generación de la monoaminoxidasa y puede bloquear la degradación del neurotransmisor dopamina. En comparación con la selegilina (un inhibidor de primera generación de la monoaminoxidasa, que incluye selegilina, eldepryl, Jinsiping, etc.), su efecto inhibitor es 5-10 veces mayor y también tiene un efecto de mejora en pacientes que sufren una eficacia debilitada debido a la administración prolongada de preparados de dopamina. Además, en comparación con la selegilina, el metabolito de la rasagilina es un tipo de sustancia inactiva distinta de la benzedrina y tiene pocos efectos secundarios. Es importante destacar que dicho fármaco puede aliviar los síntomas y existen evidencias de que este fármaco tiene una función protectora de los nervios.

30 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad progresiva e incurable del sistema nervioso, y los pacientes tienen que tomar medicamentos durante mucho tiempo. En el caso de la rasagilina, es necesario administrarla diariamente. Como la enfermedad de Parkinson afecta principalmente a ancianos con mala memoria, existe una gran demanda para el desarrollo de fármacos de acción prolongada para la enfermedad de Parkinson y aún no se ha informado públicamente de ningún fármaco de acción prolongada que haya tenido éxito.

35 En los documentos WO 2013088255 y US 20150210712 se informaron una serie de profármacos de rasagilina. Se ha descubierto en ensayos que los compuestos reportados por las patentes anteriores tienen puntos de fusión inferiores a la temperatura ambiente (25 °C), lo que no puede satisfacer la demanda de las propiedades fisicoquímicas de las suspensiones de acción prolongada. Las partículas sólidas de tal compuesto de bajo punto de fusión son propensas fundirse cuando están almacenadas a largo plazo o tras entrar en el cuerpo, y esto dificulta el control de la tasa de liberación del fármaco en el cuerpo, por lo que no es apropiado para ser un fármaco de acción prolongada. Los compuestos con puntos de fusión altos y baja solubilidad en agua se sintetizan mediante mejora estructural y son apropiados como fármacos de acción prolongada debido a su liberación uniforme en el cuerpo, como lo demuestran los experimentos farmacocinéticos en animales.

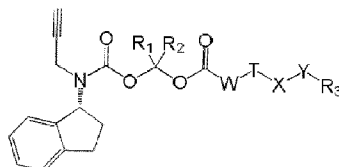
40 Objeto de la invención

45 La presente invención proporciona un profármaco de acción prolongada preparado mediante la modificación de una estructura de la rasagilina. El profármaco se elabora en preparados que pueden inyectarse por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa mediante métodos de preparación, y formar un depósito de fármaco en el cuerpo a través de mediante una inyección intramuscular, hipodérmica o intravenosa. El profármaco se liberará de forma lenta, sostenible y constante desde el depósito y se convertirá en rasagilina, para lograr un efecto de tratamiento de acción prolongada.

La presente invención adopta soluciones técnicas como sigue:

Un primer aspecto de la presente invención es proporcionar un profármaco de rasagilina de acción prolongada o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, y el profármaco de rasagilina de acción prolongada tiene una estructura de fórmula I:

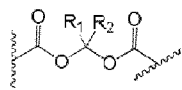
- 5 Un profármaco de rasagilina de acción prolongada o solvato de la misma, en el que el profármaco de rasagilina de acción prolongada tiene una estructura de fórmula I:



I.

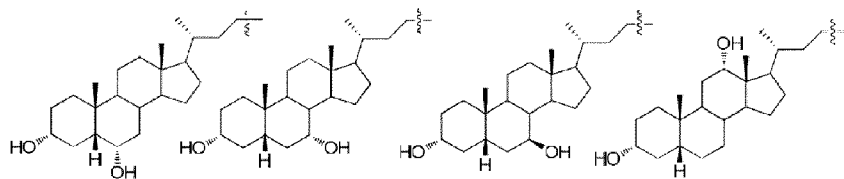
en la que uno de: (a)

T está ausente, o T se selecciona de



- 10 cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  se selecciona independientemente de H, D o alquilo  $C_{1-a}$ ; W está ausente, o W se selecciona de  $(CH_2)_n$  en el que n es un número entero seleccionado desde 1 a 15; X está ausente, o X se selecciona de  $(CH_2)_m$ , en el que m es un número entero seleccionado desde 1 a 10; e Y está ausente, o Y se selecciona a partir de  $-C(=O)NH-$ , o  $-NHC(=O)-$ ;

$R_3$  se selecciona de: (i) un grupo alifático colano sustituido seleccionado de



- 15 o (ii)  $R_3$  es  $-CH=CHR_4$ , en el que  $R_4$  se selecciona de fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados de OH o alcoxi; o

(b) W y T están ausentes;

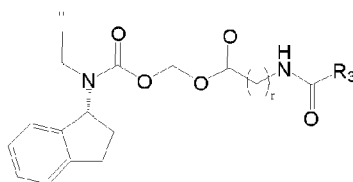
X se selecciona de  $(CH_2)_m$ , en el que m es un número entero seleccionado desde 1 a 10;

- 20 Y se selecciona desde  $-C(=O)NH-$  o  $-NHC(=O)-$ ; y

$R_3$  se selecciona de arilo, alquilo  $C_{1-C_6}$  sustituido, o alquilo  $C_{7-C_{27}}$  lineal o ramificado, saturado o insaturado, en el que cada alquilo sustituido comprende 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), tio (=S), F, Cl, amino, carbonilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo.

Preferiblemente  $R_1$  es H o D,  $R_2$  es metilo, H o D; o cada uno de  $R_1$  y  $R_2$  es independientemente H, D o metilo.

- 25 En algunos ejemplos, el profármaco de acción prolongada de rasagilina tiene una estructura de fórmula II:



II.

en la que r es un número entero desde 1 a 10;  $R_3$  es un alquilo  $C_{7-C_{27}}$  lineal;

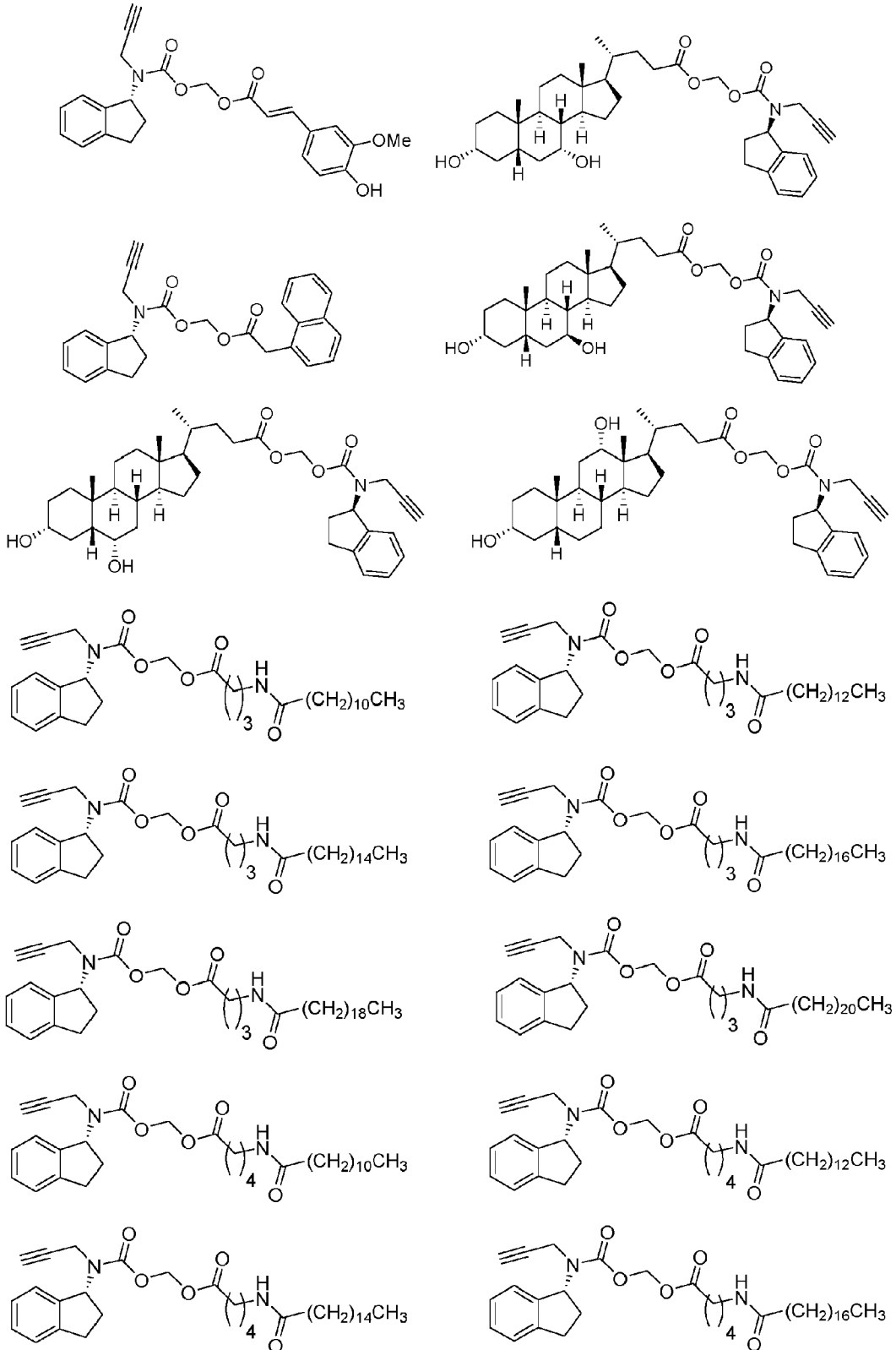
preferiblemente, en la que r es un número entero desde 1 a 6,  $R_3$  es alquilo  $C_9-C_{25}$  lineal;

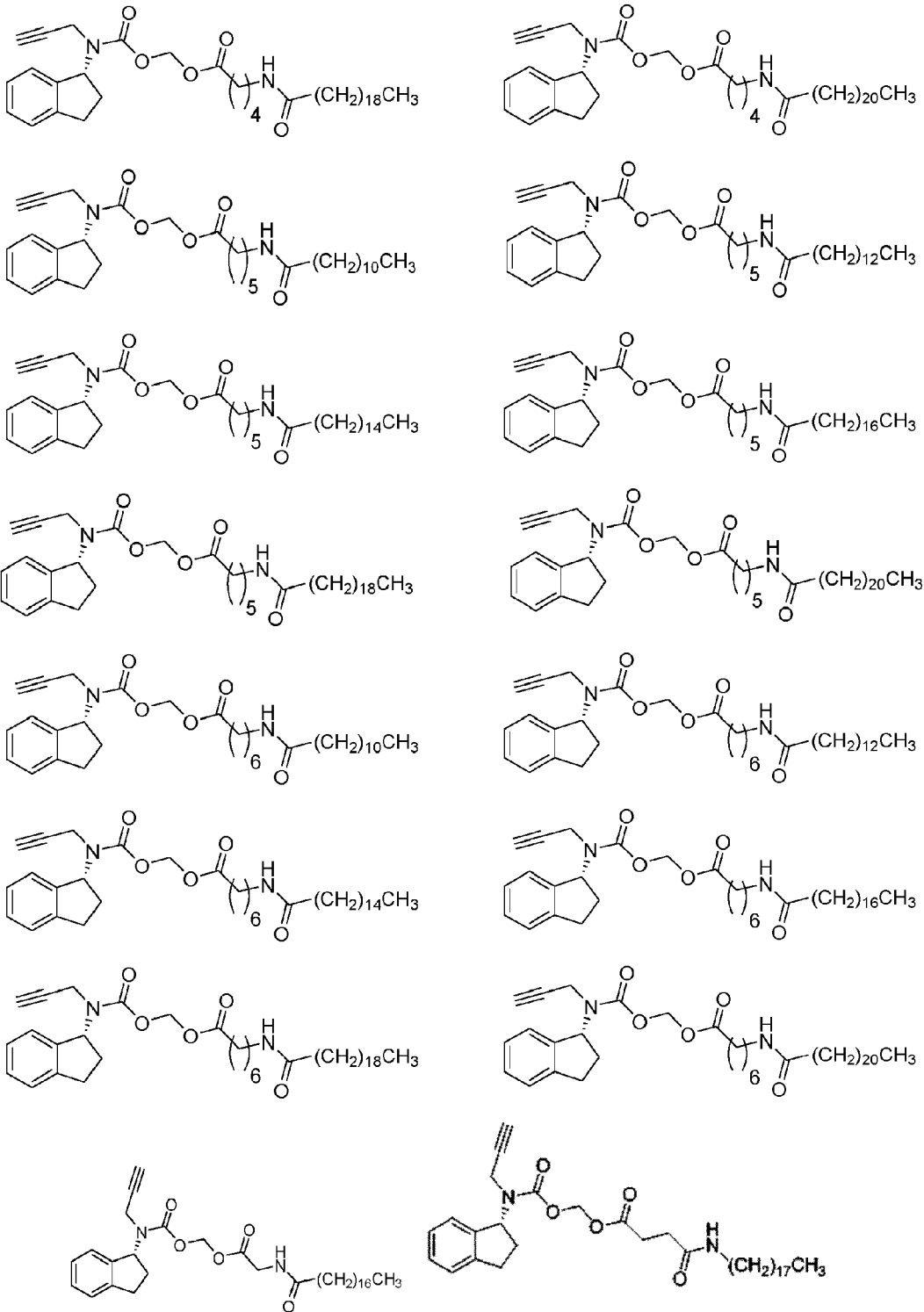
- 30 más preferiblemente, en la que r es un número entero desde 3 a 6,  $R_3$  es alquilo  $C_{11-C_{25}}$  lineal, además preferiblemente,  $R_3$  es alquilo  $C_{11-C_{21}}$  lineal,  $R_3$  es alquilo  $C_{11-C_{20}}$  lineal,  $R_3$  es alquilo  $C_{11-C_{19}}$  lineal,  $R_3$  es alquilo  $C_{11-C_{18}}$  lineal,  $R_3$

ES 2 965 965 T3

alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>17</sub> lineal, R<sub>3</sub> es un alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>16</sub> lineal, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>15</sub> lineal, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>14</sub> lineal, R<sub>3</sub> es lineal alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>13</sub> lineal, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>12</sub> lineal.

En algunos ejemplos, el profármaco de acción prolongada de rasagilina se selecciona de uno de los siguientes compuestos:



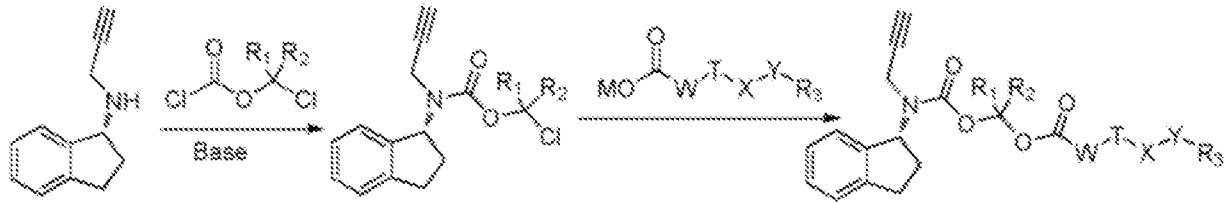


5

10

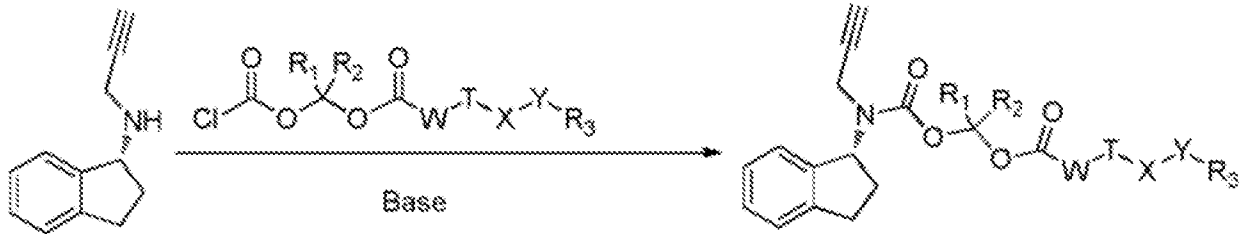
Otro aspecto de la presente invención es proporcionar un método de preparación del profármaco anterior; el método incluye:

Esquema 1:



5 La rasagilina reacciona con cloroformiato de clorometilo en un disolvente aprótico en presencia de un agente de enlace de ácido, tal como una base orgánica o una base inorgánica, para obtener un producto intermedio, que posteriormente reaccionará con MOCOWTXYR<sub>3</sub> en un disolvente aprótico (en esta reacción, M es un ion metálico; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, W, T, X e Y se definen como se ha explicado anteriormente), o reaccionará con MOCOR<sub>3</sub> en un disolvente aprótico en presencia de un agente de enlace de ácido, tal como una base orgánica o una base inorgánica (en esta reacción, M es H; y R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, W, T, X e Y se definen como se ha explicado anteriormente) para obtener el profármaco.

Esquema 2



10 La rasagilina reacciona con ClCOOCR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>OCOWTXYR<sub>3</sub> (R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, W, T, X e Y se definen como se explicó anteriormente en este documento) en un disolvente aprótico en presencia de un agente de enlace ácido tal como una base orgánica o una base inorgánica, para obtener el profármaco.

Otro aspecto de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica que comprende el solvato del compuesto de fórmula I mencionado anteriormente y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 La composición farmacéutica anterior se puede preparar en forma de suspensión inyectable tomando el profármaco de rasagilina con baja solubilidad como ingrediente activo para combinarlo con el disolvente suspendido y el excipiente farmacéuticamente aceptable. La inyección de la suspensión forma un depósito del fármaco en el cuerpo desde el cual el profármaco se libera lentamente y se digiere en los compuestos activos en el cuerpo, con lo que se consigue un tratamiento de acción prolongada.

20 En uno de los ejemplos, la composición farmacéutica está en forma de polvo liofilizado, suspensión o suspensión seca. Estar en forma de polvo liofilizado o suspensión seca tiene la ventaja de brindar una gran estabilidad durante el almacenamiento a largo plazo, lo que resulta beneficioso para el control de calidad de los preparados. El que esté en forma de suspensión tiene la ventaja de una conveniente producción. En concreto, se prepara simplemente moliendo y envasando después de mezclar el profármaco con el excipiente, hay menos procedimientos y es fácil de manejar, lo cual es ventajoso para una producción a gran escala.

25 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar dicho compuesto de fórmula I o el solvato del mismo para prevenir y/o tratar una enfermedad del sistema nervioso central; y una composición farmacéutica mencionada anteriormente para prevenir y/o tratar una enfermedad del sistema nervioso central.

Preferiblemente, el medicamento es un fármaco de acción prolongada.

Preferiblemente, la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson.

30 Otro aspecto de la presente invención es proporcionar los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso en un método para prevenir y/o tratar una enfermedad del sistema nervioso central, el método comprende administrar una cantidad eficaz del mencionado profármaco o un estereoisómero, el solvato del mismo o la composición farmacéutica mencionada anteriormente a pacientes que lo necesiten; preferiblemente, la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson.

35 A menos que se indique lo contrario o exista un conflicto obvio en el contexto, los artículos "un", "una" y "dicho" usados en este documento pretenden incluir "al menos uno" o "uno o más". Por lo tanto, estos artículos usados en este documento se refieren a artículos de uno o más (es decir, al menos un) objetos. Por ejemplo, "un componente" significa

uno o más componentes, esto es, que se puede considerar más de un componente para aplicarse o usarse en un ejemplo de la invención.

El término "comprende" es una expresión abierta e incluye el contenido especificado en la presente invención, pero no excluye otros aspectos. En la siguiente discusión del significado de los términos relacionados con diversos isómeros y estereoquímica, se debe enfatizar que el objeto de la presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

El término "estereoisómero" se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química, pero diferente disposición de átomos o grupos en el espacio. El estereoisómero incluye el enantiómero, el diastereómero, el confórmero (rotámero), el isómero geométrico (cis/trans), el atropisómero, etc.

El "enantiómero" se refiere a dos isómeros de un compuesto que no pueden superponerse pero que son imágenes especulares entre sí.

El "diastereómero" se refiere a estereoisómeros que tienen dos o más centros quirales y sus moléculas no son imágenes especulares entre sí. El diastereómero tiene diferentes propiedades físicas, tales como puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividad. La mezcla diastereomérica se puede separar mediante operaciones analíticas de alta resolución, por ejemplo, electroforesis y cromatografía, tales como HPLC.

Las definiciones y reglas estereoquímicas usadas en la presente invención generalmente siguen a P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; and Eliel, E. and Wilen, S., "Stereo-chemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994.

Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de hacer girar un plano de luz polarizada. Cuando se describen compuestos ópticamente activos, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar una configuración absoluta de la molécula con respecto a uno o más de sus centros quirales. Los prefijos *d* y / o (+) y (-) son símbolos que se refieren a la rotación de la luz polarizada en el plano causada por un compuesto, en el que (-) o / indica que el compuesto es para zurdos y los compuestos con el prefijo (+) o *d* son diestros. Un estereoisómero específico es un enantiómero y una mezcla de dichos isómeros se denomina mezcla enantiomérica. La mezcla de enantiómero en una proporción de 50 a 50 se llama mezcla racémica o racemato, que ocurre cuando no hay estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o procedimiento químico.

Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, carbono, etc.) de un compuesto divulgado en este documento puede existir en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, tales como configuración (*R*)-, configuración (*S*)-, o configuración (*R*, *S*)-. En algunos ejemplos, cada átomo asimétrico tiene al menos un 50 % de exceso enantiomérico, al menos un 60 % de exceso enantiomérico, al menos un 70 % de exceso enantiomérico, al menos un 80 % de exceso enantiomérico, al menos un 90 % de exceso enantiomérico, al menos un 95 % de exceso enantiomérico, o al menos un 99 % de exceso enantiomérico en la configuración (*R*)- o la configuración (*S*)-.

Según la selección de materiales y métodos de partida, el compuesto de la presente invención puede existir en forma de uno o una mezcla de los posibles isómeros, tal como una mezcla de un racemato y un diastereómero (que depende de la cantidad de átomos de carbono asimétrico). Los isómeros (*R*)- o isómeros (*S*)- ópticamente activos pueden prepararse usando tintones quirales o reactivos quirales, o pueden separarse usando técnicas convencionales. Si el compuesto incluye un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z, si el compuesto incluye un cicloalquilo disustituido, el sustituyente del cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

Basándose en las diferencias en las propiedades fisicoquímicas de los componentes, la mezcla resultante de cualquiera de los estereoisómeros se puede separar en isómeros, enantiómeros o diastereómeros geométricos puros o sustancialmente puros, por ejemplo, mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada.

Cualquier racemato del producto o producto intermedio resultante se puede separar en enantiómeros ópticos usando cualquier método bien conocido por un experto en la técnica, por ejemplo, se puede separar la sal diastereoisomérica resultante. El producto racémico también se puede separar mediante cromatografía quiral, tal como cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) usando un adsorbente quiral.

El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales con diferentes energías que pueden convertirse entre sí cruzando una barrera de energía inferior. Si es posible que se produzca una tautomerización (por ejemplo, en solución), se puede alcanzar el equilibrio químico de los tautómeros. Por ejemplo, los protontautómeros (también llamados tautómeros prototrópicos) pueden interconvertirse, como la isomerización cetona-enol y la isomerización imino-enilamina, mediante transferencia de protones. Los tautómeros de valencia pueden interconvertirse mediante recombinación de electrones de enlace. Un ejemplo específico de tautomerismo cetona-enol es el tautomerismo de tautómeros de pentano-2,4-dicetona y 4-hidroxipent-3-eno-2-ona. Otro ejemplo de tautomerismo es el tautomerismo de fenol-cetona. Un ejemplo específico de tautomerismo de fenol-cetona es el tautomerismo de tautómeros de piridin-4-ol y piridin-4(1H)-ona. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención están dentro del alcance de la invención.

El término "sustituto" se refiere a reemplazar un hidrógeno en una estructura específica con un sustituyente específico. Si no se especifica que la sustitución en el grupo alquilo o cicloalquilo se presenta en un átomo de carbono específico, puede ocurrir en cualquier átomo de carbono insaturado. Cuando se seleccionan múltiples sustituyentes de la misma serie, ellos pueden ser los mismos o diferentes. Si no se especifica que la sustitución en un anillo de benceno, un anillo heteroaromático o un anillo heterocíclico de la presente invención se presenta en un átomo específico, puede ocurrir en cualquier posición que no esté sustituida por otros átomos excepto hidrógeno. Cuando se seleccionan múltiples sustituyentes de la misma serie, pueden ser los mismos o diferentes. Los sustituyentes descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, D, F, Cl, Br, I, N<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, OH, SH, NH<sub>2</sub>, oxígeno, azufre, carboxilo, alquilo, haloalquilo, alqueno, alquino, alcoxi, alquilamino, hidroxialquilo, alquilo cianosustituido, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, etc.

El término "no sustituido" indica que el grupo especificado no tiene ningún sustituyente.

Además, cabe señalar que, a menos que se indique explícitamente lo contrario, las formas de descripción usadas en la presente invención tales como "cada uno de... se selecciona independientemente a partir de ..." y "... cada uno se selecciona independientemente de ..." son intercambiables y deben entenderse en un sentido amplio. Puede significar que las opciones específicas entre los mismos símbolos en diferentes grupos no se afectan entre sí, también puede significar que las opciones específicas entre los mismos símbolos en el mismo grupo no se afectan entre sí.

En cada parte de la descripción de la presente invención, los sustituyentes de los compuestos divulgados en la presente invención se divulgan según el tipo o alcance del grupo. En particular, la presente invención incluye cada subcombinación independiente de cada miembro del tipo y alcance de estos grupos. Por ejemplo, el término "alquilo C<sub>1-30</sub>" se refiere específicamente a metilo, etilo, alquilo C<sub>3</sub>, alquilo C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., alquilo C<sub>20</sub>, ..., y alquilo C<sub>30</sub> divulgados independientemente.

En cada parte de la descripción de la presente invención, se describen sustituyentes de enlace. Cuando está claro que la estructura requiere un grupo de enlace, las variables de Markush enumeradas para el grupo deben entenderse como un grupo de enlace. Por ejemplo, si la estructura requiere un grupo de enlace y el grupo Markush para la variable se define como "alquilo" o "arilo", se debe entender que el "alquilo" o "arilo" representa respectivamente un grupo alquilenilo o arilenilo unido.

El término "alquilo" usado en este documento se refiere a un alquilo de cadena saturado, en el que "alquilo de cadena" se refiere a alquilo lineal o ramificado, por ejemplo, un alquilo C<sub>1-C30</sub> se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1-30 átomos de carbono, en el que los ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., alquilo C<sub>20</sub>, ..., y alquilo C<sub>30</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, tert-butilo y similares. Alquilo C<sub>1-C27</sub> se refiere a un alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1-27 átomos de carbono, en el que los ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., alquilo C<sub>20</sub>, ..., y alquilo C<sub>27</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, tert-butilo y similares. Alquilo C<sub>1-C25</sub> se refiere a un alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1 a 25 átomos de carbono, en el que los ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., alquilo C<sub>20</sub>, ..., y alquilo C<sub>25</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a isopropilo, tert-butilo y similares. Alquilo C<sub>1-C20</sub> se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1 a 20 átomos de carbono, en el que los ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., y alquilo C<sub>20</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, entre otros, isopropilo, tert-butilo y similares. Alquilo C<sub>1-C15</sub> se refiere a un alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1 a 15 átomos de carbono, en el que los ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., alquilo C<sub>12</sub>, ..., y alquilo C<sub>15</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a isopropilo, tert-butilo y similares. Alquilo C<sub>1-C12</sub> se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado saturado que tiene 1 a 12 átomos de carbono, ejemplos de alquilo lineal incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, butilo, alquilo C<sub>5</sub>, alquilo C<sub>6</sub>, ..., y C<sub>12</sub>. Ejemplos de alquilo ramificado incluyen, pero no se limitan a, isopropilo, tert-butilo y similares. El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

El "alqueno" se refiere a un grupo lineal o ramificado con un doble enlace. Por ejemplo, alqueno C<sub>2-C30</sub> se refiere a un grupo lineal o ramificado con un doble enlace que tiene 2-30 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, vinilo, propeno, buteno, penteno, alqueno C<sub>6</sub>, ..., alqueno C<sub>12</sub>, ... y alqueno C<sub>30</sub>. El grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

El "alquino" se refiere a un grupo lineal o ramificado con un triple enlace. Por ejemplo, alquino C<sub>2-C30</sub> se refiere a un grupo lineal o ramificado con un triple enlace que tiene 2-30 átomos de carbono, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etino, propino, butino, pentino, alquino C<sub>6</sub>, ..., alquino C<sub>12</sub>, ... y alquino C<sub>30</sub>. El grupo alquino puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

El término "alcoxi" se refiere a un alquilo lineal o ramificado con un átomo de oxígeno al final, y los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y similares.

5 El término "cicloalquilo" se refiere a un alquilo con una estructura cíclica. Por ejemplo, alquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> cíclico se refiere a un alquilo saturado o insaturado con una estructura cíclica que tiene 3-10 átomos de carbono, en el que los ejemplos de grupo alquilo cíclico saturado incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ..., cicloalquilo C<sub>10</sub> y similares, y los ejemplos de alquilo cíclico insaturado incluyen, pero no se limitan a, ciclopenteno y similares. El grupo cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo de anillo aromático en el que al menos un átomo de carbono del anillo está sustituido por un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre, puede ser un heteroarilo monocíclico de 5-7 miembros o un heteroarilo bicíclico de 7-12 miembros. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, etc. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más de los sustituyentes descritos en este documento.

El término "carbonilo" se refiere a -(C=O)-, sin importar que se use individualmente o con otros términos, tales como "aminocarbonilo" o "aciloxi".

El término "insaturado" usado en este documento significa que un grupo contiene uno o más grados de insaturación.

15 El término "heteroátomo" se refiere a O, S, N, P y Si, incluidas las formas de cualquier estado de oxidación de N, S y P; sales de amonio primarias, sales de amonio secundarias, sales de amonio terciarias y sales de amonio cuaternarias, o un hidrógeno acoplado a un átomo de nitrógeno en un anillo heterocíclico que está sustituido.

20 El término "solvato" usado en este documento describe un complejo molecular que comprende un compuesto de la presente invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, tales como etanol, en una cantidad estequiométrica. El término "hidrato" se usa cuando el disolvente es agua.

En comparación con la técnica anterior, la presente invención tiene los siguientes beneficios:

25 El profármaco de rasagilina de la presente invención tiene un alto punto de fusión y una baja solubilidad, y puede convertirse en una suspensión y formar un depósito de fármaco en el cuerpo organismo mediante inyección intramuscular o inyección subcutánea, prolongando el tiempo de liberación del fármaco en el cuerpo, y consiguiendo un efecto de tratamiento de acción prolongada.

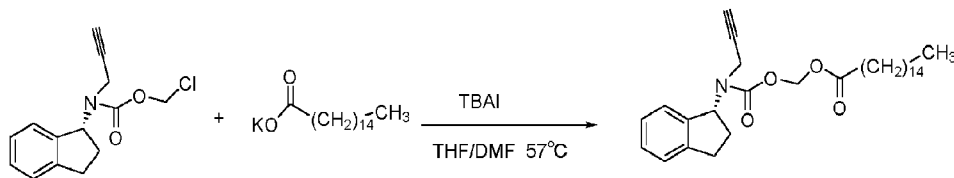
Descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una curva fármaco-tiempo de Rasagilina tras su inyección por vía intramuscular en un beagle.

Descripción de la invención

30 La presente invención se describirá con más detalle mediante los siguientes ejemplos. Sin embargo, los ejemplos no pretenden limitar el alcance de la protección de la presente invención. Adicionalmente, de los siguientes ejemplos, los ejemplos 6 y 8-23 son ejemplos de la presente invención, mientras que los ejemplos 1-5 y 7 se presentan a fines comparativos únicamente. Aún más, los ensayos llevados a cabo en los ejemplos 24 y 25 representan aspectos de la presente invención sólo en la medida en que estos ensayos se lleven a cabo en los compuestos de la invención según los ejemplos 6 y 8-23.

35 Ejemplo 1 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-palmitato de metilo (con referencia a la Solicitud de Patente Internacional WO2013088255)

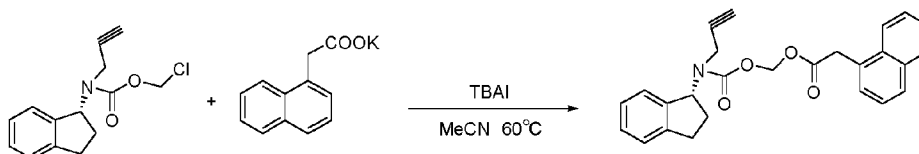


40 Se disolvieron 1.0 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.3 g de TBAI en THF/DMF (5+4 mL) y después se agregaron 1.5 g de palmitato de potasio para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 57 °C, durante la noche con protección de argón. Tras detener la reacción, se eliminó el THF mediante evaporación rotatoria. Se agregaron 30 ml de éter isopropílico y se agitó durante 10 minutos. Después de filtrar, el filtrado se lavó sucesivamente con agua (15 mL de filtrado) y NaHCO<sub>3</sub> saturado. Luego, el filtrado lavado se secó con sulfato sódico anhidro y se concentró. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 20 : 1 a 10 : 1), para obtener 0.76 g de un producto viscoso, con un rendimiento del 41.53 %.

45 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.26(m, 2H), 7.19(m, 2H), 5.87(m, 2.SH), 5.78(m, 0.5H), 4.17(d, J= 14.0 Hz, 0.5 H), 4.02 (d, J = 14.0 Hz, 0.5 H), 3.62 (d, J = 14.0 Hz, 0.5 H), 3.52 (d, J = 14.0 Hz, 0.5 H), 3.06 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.36 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.21 (s, 0.5 H) , 2.15(s, 0.5H), 1.64(m, 2H), 1.28(m, 24H), 0.88(t, J= 5.2 Hz, 3H).

ESI-MS,  $C_{30}H_{45}NO_4$  (483.3), un valor medido de 506.4[M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 2 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-naftaleno de metilo

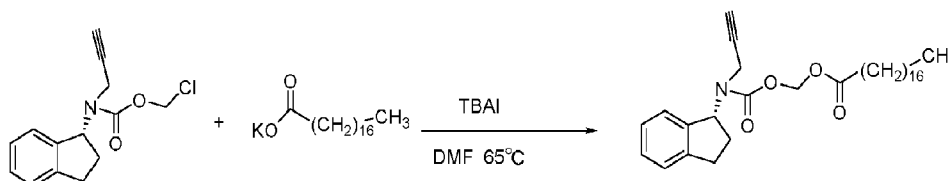


5 Se disolvieron 0.9 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.25 g de TBAI en 15 mL de acetonitrilo y se agregaron 0.92 g de acetato de naftaleno potásico para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C, durante 5 horas con protección de argón. Después de detener la reacción, el disolvente se eliminó mediante evaporación rotatoria y luego se agregaron 20 mL de acetato de etilo hasta su disolución. Luego la mezcla se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (10 mL × 3) y NaCl saturado (10 mL), secado con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.38 g de un producto en bruto pulposo de color marrón. El producto en bruto se recrystalizó en metanol hasta obtener 0.65 g de un polvo sólido de color blanco, es decir, acetato de ((rasagilina-N-formil)oxi)-naftaleno de metilo puro.

15 <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8.01(dd, J = 14.8, 8.4 Hz, 1H), 7.84(m, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.22(m, 3H), 7.09(m, 1H), 5.90(m, 1.5H), 5.82(dd, J = 14.8, 6.0 Hz 1H), 5.54(t, J = 8.0 Hz, 0.5 H), 4.16 (s, 1.07 H), 4.13 (s, 0.93 H), 4.08 (d, J = 18.4 Hz, 0.51 H), 3.87 (d, J = 18.454 H), 3.53 (d, J = 18.4, 6 Hz, 0.49 H), 3.39 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 3.03(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.82(m, 1H), 2.76(m, 1H), 2.46(m, 0.5H), 2.26(m, 0.5H), 2.15(m, 1.5H), 1.93(s, 0.5H).

ESI-MS,  $C_{26}H_{23}NO_4$  (413.1), un valor medido de 436.1[M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 3 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-estearato de metilo (con referencia a la Solicitud de Patente Internacional WO2013088255)



20 Se disolvieron 2.0 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.56 g de TBAI en 40 mL de DMF y se agregaron 3.2 g de estearato de potasio para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 65°C, durante la noche con protección de argón. Después de detener la reacción, se agregaron 80 mL de agua y luego se agregaron 80 mL de éter isopropílico para la extracción. El extracto se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL x 2) y NaCl saturado (30 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 4.32 g de un producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 10 : 1), hasta obtener 3 g de un producto pulposo de color marrón con un rendimiento del 51.55 %.

25 <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.25 (m, 2 H), 7.19 (m, 2 H), 5.87 (m, 2.5 H), 5.66 (m, 0.5 H), 4.12 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.98 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.57 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.47 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.06 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.16 (s, 0.5 H), 2.10(s, 0.5H), 1.64(m, 2H), 1.26(m, 28H), 0.88(t, J = 6, 4 Hz, 3H).

30 ESI-MS,  $C_{32}H_{49}NO_4$  (511.37), un valor medido de 534.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 4 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-pivalato de metilo



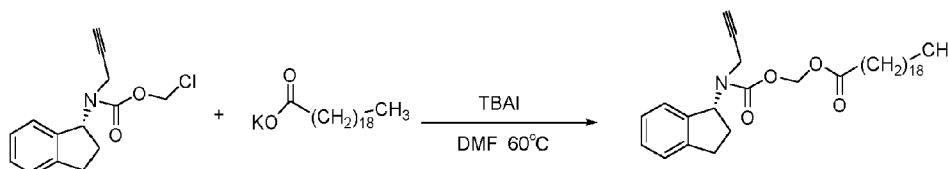
35 Se disolvieron 2.0 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.56 g de TBAI en 30 mL de DMF y luego se agregaron 1.38 g de pivalato de potasio para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C, durante la noche con protección de argón. Después de detener la reacción, se agregaron 80 ml de agua y luego se agregaron 80 mL de éter isopropílico para la extracción. El extracto se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvo un producto en bruto. El

producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 15 : 1) hasta obtener 1.89 g de un producto pulposo de color amarillo claro, con un rendimiento del 75.60 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.25 (m, 2 H), 7.19 (m, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 5.85 (m, 2.5 H), 5.84 (m, 0.5 H), 4.13 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 0.5 H), 3.99 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 0.5 H), 3.56 (d,  $J$  = 1.4 Hz, 0.5 H), 3.47 (d,  $J$  = 14.4 Hz, 0.5 H), 3.06 (m, 1 H), 2.7 (m, 1 H), 2.46 (m, 1 H), 2.24 (m, 1 H), 2.16 (s, 0.5 H), 2.11 (s, 0.5 H), 1.23 (m, 9H).

ESI-MS,  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_4$  (329.16), un valor medido de 330.1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Ejemplo 5 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-icosanoato de metilo (con referencia a la Solicitud de Patente Internacional WO2013088255)

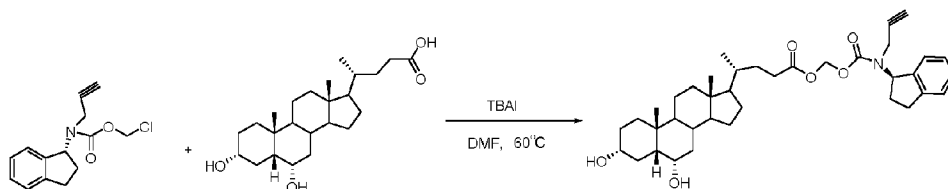


10 Se disolvieron 1.73 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.50 g de TBAI en 30 mL de DMF y se agregaron 3.0 g de icosanoato de potasio para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C, durante la noche con protección de argón. Después de detener la reacción, se agregaron 80 ml de agua y luego se agregaron 80 mL de éter isopropílico para la extracción. El extracto se lavó sucesivamente con  $\text{NaHCO}_3$  saturado (30 mL) y  $\text{NaCl}$  saturado (30 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.55 g de un producto semisólido de color amarillo claro mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 15 : 1), con un rendimiento del 43.78 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.25(m, 2H), 7.18(m, 2H), 5.85(m, 2.5H), 5.78(m, 0.5H), 4.12(d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.98 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.57 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.47 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.06 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.47 (m, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 2.24 (m, 1 H), 2.16 (s, 0.5 H), 2.10(s, 0.5H), 1.64(m, 2H), 1.26(m, 32H), 0.88(t,  $J$  = 6.8Hz, 3H).

20 ESI-MS,  $\text{C}_{34}\text{H}_{53}\text{NO}_4$  (539.4), un valor medido de 562.3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

Ejemplo 6 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-hidesoxicolato de metilo

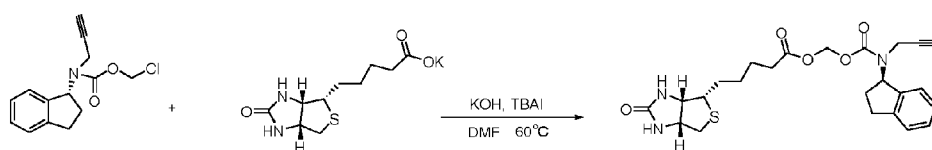


25 Se disolvieron 1.48 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo y 0.44 g de TBAI en 8 mL de DMF y se agregaron 2.3 g de ácido hideosoxicólico para obtener una mezcla. La mezcla se calentó a 60 °C, durante la noche con protección de argón. Después de detener la reacción, se agregaron 30 ml de  $\text{NaCl}$  saturado y 40 mL de acetato de etilo y se agitaron bien. Se separó una fase orgánica y se lavó sucesivamente con  $\text{NaCl}$  saturado (30 mL), agua (30 mL, con agitación),  $\text{NaHCO}_3$  saturado (30 mL) y  $\text{NaCl}$  saturado (30 mL), seguido de secado con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.4 g de un producto espumado de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE: EA = 3 : 1 fase orgánica), con un rendimiento del 40.23 %.

30  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.17(m, 2H), 5.85(m, 1.6H), 5.78(s, 1H), 5.66(m, 0.4H), 4.12(d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.53 H), 4.05 (m, 1 H), 3.98 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.47 H), 3.62 (m, 1 H), 3.57 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.47 H), 3.48 (d,  $J$  = 17.6 Hz, 0.53 H), 3.07 (m, 1 H), 2.87 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.16 (s, 0.47 H), 2.11(s, 0.53H), 1.86(m, 6H), 1.65(m, 2H), 1.38(m, 9H), 1.12(m, 10H), 0.91(m, 6H), 0.63(s, 3H).

ESI-MS,  $\text{C}_{38}\text{H}_{53}\text{NO}_6$  (619.39), un valor medido de 642.2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .

35 Ejemplo 7 Preparación de éster metílico de ((rasagilina-N-formil)oxi)-biotina.

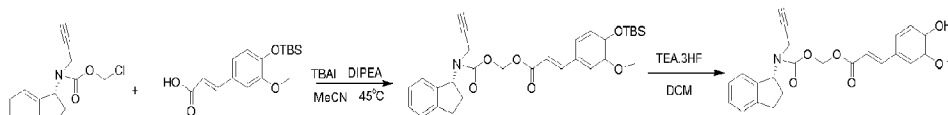


Se disolvieron 1.5 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo, 2.0 g de sal de biotina metil potasio y 0.44 g de TBAI en DMF, que se mantuvieron reaccionando a 60 °C, durante la noche con protección de argón. Después de detener la

reacción, se agregaron 30 ml de NaCl saturado y 40 mL de acetato de etilo y se agitaron bien. Se separó una fase orgánica y se lavó sucesivamente con NaCl saturado (30 mL x 3), agua (30 mL x 2), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), seguido de secado con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.9 g de un producto en polvo sólido de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EA-EA/MeOH = 10 : 1), con un rendimiento del 70.90 %.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz), δ 7.25 (m, 2 H), 7.18 (m, 2 H), 5.89 (s, 1 H), 5.81 (m, 3 H), 5.05 (s, 1 H), 4.52 (m, 1 H), 4.33 (m, 1H), 4.13(d, J = 18.0 Hz, 0.5 H), 4.01 (d, J = 18.0 Hz, 0.5 H), 3.60 (d, J = 18.0 Hz, 0.5 H), 3.50 (d, J = 18.0 Hz, 0.5 H), 3.17 (m, 2 H), 3.09 (m, 1 H), 2.90 (m, 2 H), 2.78 (s, 0.6 H), 2.75 (s, 0.4 H), 2.44 (m, 3 H), 2.27(m, 1H), 1.72(m, 2H), 1.49(m, 2H), 1.18(m, 2H).

#### 10 Ejemplo 8 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)ferulato de metilo

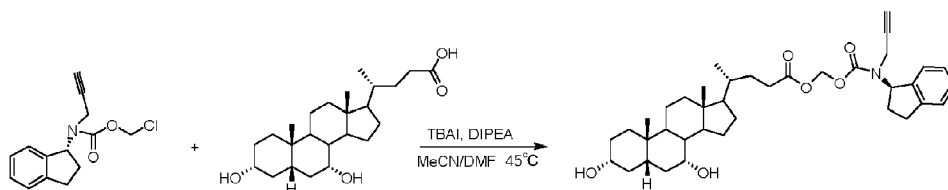


Se agregaron 3.8 g de ácido ferúlico protegido por TBS a una solución de una mezcla de 3.0 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo, 2.0 g de DIPEA y 0.9 g de TBAI en acetonitrilo, seguido de agitación a 45 °C, durante la noche. Tras dejar que el líquido de reacción se eliminara mediante rotación hasta sequedad, al concentrado resultante se le agregó PE (60 mL), EA (20 mL) y agua (50 mL) y se agitó hasta formar una capa. Se separó una fase orgánica y se lavó sucesivamente con NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL), HCl diluido 0.05 mol/l (40 mL), agua (40 mL), NaCl saturado (40 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se agregaron 15 mL de DCM para su disolución y luego se agregaron 1.68 g de trihidrofluoruro de trietilamina para desprotección. Se dejó que el líquido de reacción rotara hasta sequedad y se agregó (60 mL) de EA para su disolución, obteniéndose una mezcla. La mezcla se lavó sucesivamente con agua (30 mL, sucesivamente) y NaCl saturado (30 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se agregaron 30 mL de metil tert-butil éter al concentrado que se batió, y se obtuvo un polvo sólido de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (DCM). Se usó metil tert-butil éter para batirlo dos veces y se obtuvieron 1.16 g de un producto en polvo sólido de color blanco.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz), δ 7.74 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.96 (s, 0.52H) 6.95 (s, 0.48H), 6.34 (dd, J = 16.0, 11.2 Hz, 1H), 6.00 (m, 3H), 5.88 (t, J = 8.0 Hz, 0.52 H), 5.72 (t, J = 8.0 Hz, 0.48 H), 4.15 (dd, J = 18.0, 2.8 Hz, 0.48 H), 4.03 (dd, J = 18.0, 2.8 Hz, 0.52 H), 3.96 (s, 3 H), 3.60 (dd, J = 18.0, 2.8 Hz, 0.48 H), 3.51 (dd, J = 18.0, 2.8 Hz, 0.52 H), 3.09 (m, 1 H), 2.88 (m, 1 H), 2.49 (m, 1 H), 2.27 (m, 1 H), 2.19 (s, 0.48 H), 2.12 (s, 0.52H).

ESI-MS, C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub> (421.15), un valor medido de 422.1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### 30 Ejemplo 9 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-quenodesoxicolato de metilo

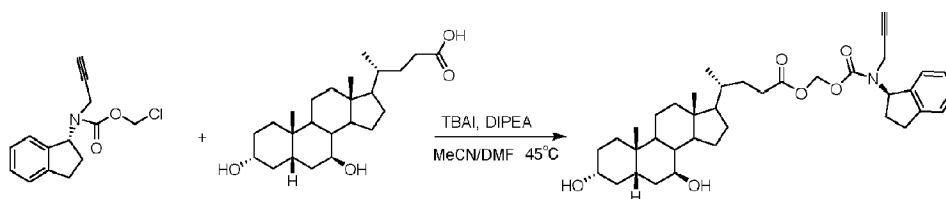


Se agregaron 1.14 g de DIPEA a una solución de una mezcla de 1.7 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo, 2.7 g de ácido quenodesoxicólico y 0.5 g de TBAI en acetonitrilo y DMF (20+5 ml), seguido de agitación a 45 °C, durante la noche. Se obtuvo una mezcla tras dejar que el líquido de reacción se rotara hasta sequedad y se le agregara EA para su disolución. La mezcla se lavó sucesivamente con NaCl saturado (30 mL x 2), HCl diluido 0.05 mol/L (30 mL x 2), agua (30 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.21 g de un producto sólido de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3 : 1), con un rendimiento del 30.25 %.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.25 (m, 2H), 7.17(m, 2H), 5.85(m, 2.24H), 5.78(s, 0.76H), 4.12(d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.98 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.85 (m, 1 H), 3.57 (d, J = 17.6 Hz, 0.5 H), 3.47 (m, 1.5 H), 3.06 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.43 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.18(s, 0.5H), 2.11(s, 0.5H), 1.98(m, 2H), 1.82(m, 4H), 1.70(m, 2H), 1.40(m, 12H), 1.15(m, 6H), 0.99 (m, 2H), 0.92 (m, 6H), 0.66 (m, 3H).

ESI-MS, C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>6</sub> (619.39), un valor medido de 642.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

#### 45 Ejemplo 10 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-ursodesoxicolato de metilo

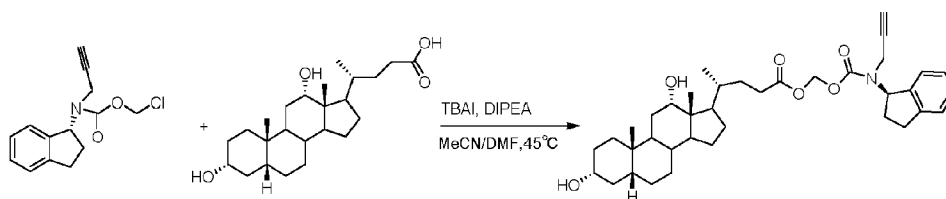


Se agregaron 1.5 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo a una solución de una mezcla de 1.0 g de DIPEA, 2.8 g de ácido ursodesoxicólico y 0.44 g de TBAI en acetonitrilo y DMF (20/5 mL), seguido de agitación a 45 °C, durante la noche. Se obtuvo una mezcla tras dejar que el líquido de reacción se rotara hasta sequedad y se le agregara EA para su disolución. La mezcla se lavó sucesivamente con NaCl saturado (30 mL x 2), HCl diluido 0.05 mol/l (30 mL x 2), agua (30 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL) y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 1.51 g de un producto sólido de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3 : 1 a 1: 1), con un rendimiento del 42.78 %.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz), δ 7.25(m, 2H), 7.17(m, 2H), 5.84(m, 2H), 5.77(s, 1H), 4.12(d, J=18.0 Hz, 0.55 H), 4.05 (m, 1 H), 3.98 (d, J=18.0 Hz, 0.45 h), 3.62 (m, 1 h), 3.57 (d, J=18.0 Hz, 0.55 H), 3.48 (d, J=18.0 Hz, 0.55 H), 3.07 (m, 1 H), 2.86 (m, 1 H), 2.42 (m, 2 H), 2.35 (s, 1 H), 2.26 (m, 2 H), 2.16 (s, 0.45 H) , 2.10(s, 0.55H), 1.87(m, 6H), 1.67(m, 3H), 1.37(m, 10H), 1.13(m, 8H), 0.91(m, 6H), 0.63(m, 3H).

ESI-MS, C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>6</sub> (619.39), un valor medido de 642.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 11 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-desoxicolato de metilo

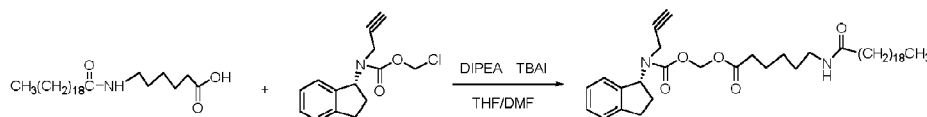


Se agregaron 1.5 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo a una solución de una mezcla de DIPEA, ácido desoxicólico y TBAI en acetonitrilo y DMF (20+5), seguido de agitación a 45 °C, durante la noche. Se obtuvo una mezcla tras dejar que el líquido de reacción se rotara hasta sequedad y se le agregara EA para su disolución. La mezcla se lavó sucesivamente con NaCl saturado (30 mL x 2), HCl diluido 0.05 mol/L (30 mL x 2), agua (30 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 2.1 g de un producto sólido de color blanco mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 3 : 1 a 1: 1), con un rendimiento del 59.50 %.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.25(m, 2H), 7.18(m, 2H), 5.85(m, 2.55H), 5.65(m, 0.45H), 4.12(d, J =17.6Hz, 0.45H), 3.98(m, 1.55H), 3.60(m, 1H), 3.57(d, J =17.6Hz, 0.45H), 3.48(d, J =17.6Hz, 0.55H), 3.06(m, 1H), 2.87(m, 1H), 2.45(m, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.27(m, 2H), 2.17(s, 0.45H), 2.11(s, 0.55H), 1.82(m, 5H), 1.61(m, 10H), 1.40(m, 7H), 1.26(m, 2H), 1.11(m, 3H), 0.98(d, J =4.8Hz, 3H), 0.91(s, 3H), 0.67(d, J =2.4Hz, 3H).

ESI-MS, C<sub>38</sub>H<sub>53</sub>NO<sub>6</sub> (619.39), un valor medido de 642.2 [M+Na]<sup>+</sup>.

Ejemplo 12 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-icosanamido hexanoato de metilo

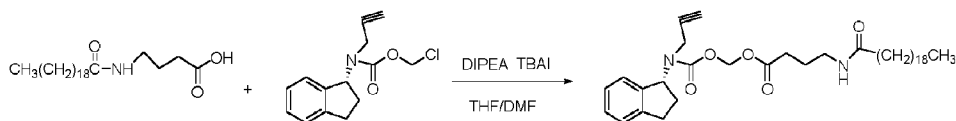


Se agregaron 0.5 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo a una solución de una mezcla de 0.46 g de DIPEA, 0.5 g de ácido icosanamido hexanoico y 100 mg de TBAI en THF 1 DMF (40+10 mL), seguido de agitación a 60 °C, durante la noche. Después de que el líquido de reacción se rotara hasta sequedad y se le agregara éter isopropílico para su disolución, se obtuvo una mezcla. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl diluido 0.05 mol/L (30 mL x 2), agua (30 mL), NaHCO<sub>3</sub> saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 0.22 g de un producto en polvo sólido de color blanco mediante TLC (PE/EA = 2: 1), con un rendimiento del 17.74 %.

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.25(m, 2H), 7.18 (m, 2H) , 5.85 (m, 2.5H) , 5.66(m, 0.5H), 5.54 (brs, 1H) , 4.12 (d, J = 23.6Hz, 0.46H) , 3.98(d, J = 23.6Hz, 0.55H), 3.57(d, J = 23.6Hz, 0.46H), 3.48(d, J = 23.6Hz, 0.54H), 3.24(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.42(m, 3H), 2.26(m, 1H), 2.15(t, J =10.4Hz, 2H), 1.63(m, 4H), 1.50(m, 2H), 1.28(m, 32H), 0.88(t, J =8.8 Hz, 3H).

ESI-MS,  $C_{40}H_{64}N_2O_5$  (652.48), un valor medido de 653.5  $[M+H]^+$ .

Ejemplo 13 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-icosanamidobutanoato de metilo

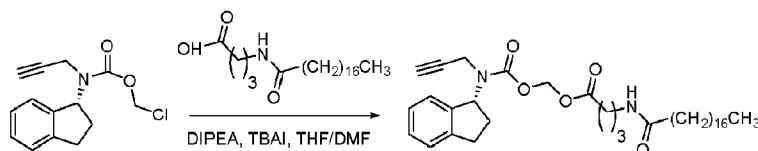


5 Se agregaron 0.4 g de formiato de rasagilina-N-clorometilo a una solución de una mezcla de 0.2 g de DIPEA, 0.2 g de ácido 4-icosanamidobutanoico y 50 mg de TBAI en THF/DMF (40+10 mL), seguido de agitación a 60 °C, durante la noche. Después de que el líquido de reacción se rotara hasta sequedad y se le agregara éter isopropílico para su disolución, se obtuvo una mezcla. La mezcla se lavó sucesivamente con HCl diluido 0.05 mol/L (30 mL x 2), agua (30 mL),  $NaHCO_3$  saturado (30 mL) y NaCl saturado (30 mL), y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración y rotación hasta sequedad, se obtuvieron 0.15 g de un producto en polvo sólido de color blanco mediante TLC (PE/EA= 2: 1), con un rendimiento del 15.95 %.

10  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.25(m, 2H), 7.18 (m, 2H), 5.85 (m, 2.5H), 5.66(m, 0.5H), 5.54 (brs, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 23.6Hz, 0.46H), 3.98(d,  $J$  = 23.6Hz, 0.55H), 3.57(d,  $J$  = 23.6Hz, 0.46H), 3.48(d,  $J$  = 23.6Hz, 0.54H), 3.24(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.42(m, 3H), 2.26(m, 1H), 2.15(t,  $J$ =10.4Hz, 2H), 1.63(m, 4H), 1.50(m, 2H), 1.28(m, 32H), 0.88(t,  $J$  = 8.8 Hz, 3H).

15 ESI-MS,  $C_{38}H_{60}N_2O_5$ (624.45), un valor medido de 647.4  $[M+Na]^+$ .

Ejemplo 14 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-estearamidobutanoato de metilo

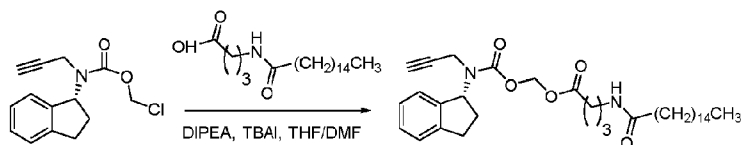


El ((rasagilina-N-formil)oxi)-estearamidobutanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 22.6 %.

20  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.92 - 5.60 (m, 4H), 4.11(d,  $J$ =18.0Hz, 0.44H), 3.98(d,  $J$  =18.0Hz, 0.56H), 3.58(d,  $J$  =18.0 Hz, 0.44H), 3.48(d,  $J$  =18.0 Hz, 0.56H), 3.31 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.43 (m, 3H), 2.25 (m, 1H), 2.15 m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.88 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

ESI-MS,  $C_{36}H_{56}N_2O_5$  (596.42), un valor medido de 619.7  $[M+Na]^+$ .

Ejemplo 15 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)-palmitamidobutanoato de metilo

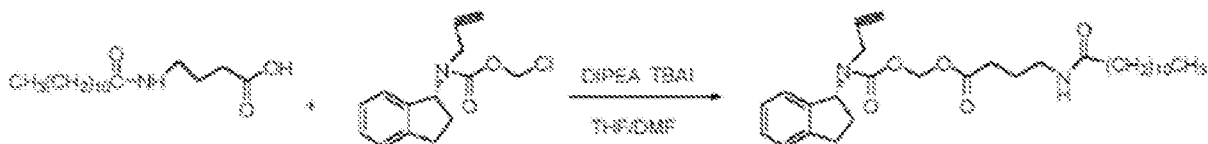


25 El ((rasagilina-N-formil)oxi)-palmitamidobutanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 30.9 %.

30  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.25 (m, 2H), 7.23 -7.13 (m, 2H), 5.91 - 5.59 (m, 4H), 4.11(d,  $J$  =18.0Hz, 0.44H), 3.98(d,  $J$  =18.0Hz, 0.56H), 3.58(d,  $J$  =18.0 Hz, 0.44H), 3.48(d,  $J$  =18.0 Hz, 0.56H), 3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.15 (m, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.25 (s, 24H), 0.88 (t,  $J$  = 6.7 Hz, 3H).

ESI-MS,  $C_{34}H_{52}N_2O_5$  (568.39), un valor medido de 591.4  $[M+Na]^+$ .

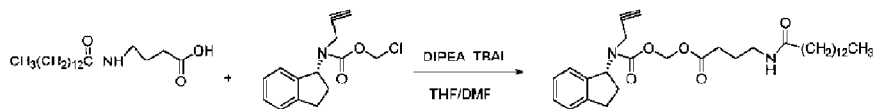
Ejemplo 16 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-dodecanamidobutanoato de metilo



El ((rasagilina-N-formil)oxi)4-dodecanamidobutanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 16.25 %.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26 -7.15 (m, 4H), 5.88 - 5.65 (m, 4H), 4.13(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.96(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.60(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.47(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.30 (t, 2H), 3.09 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.49-2.40 (m, 3H), 2.26 -2.20 (m, 1H), 2.15 (t, 3H), 1.87 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.25 (s, 16H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

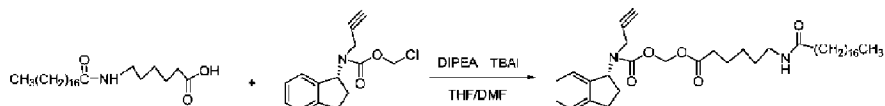
Ejemplo 17 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-tetradecanamidobutanoato de metilo



El ((rasagilina-N-formil)oxi)4-tetradecanamidobutanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 23.80 %.

- 10  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26-7.15 (m, 4H), 5.87 - 5.65 (m, 4H), 4.13(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.96(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.60(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.47(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.30 (t, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.44 (m, 3H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.15 (t, 3H), 1.87 (t, 2H), 1.60 (t, 2H), 1.25 (s, 20H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

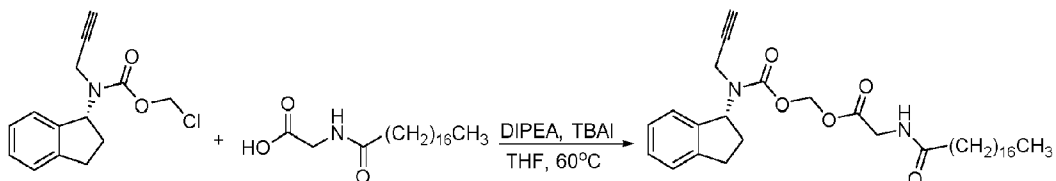
Ejemplo 18 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-estearamidohexanoato de metilo



- 15 El ((rasagilina-N-formil)oxi)4-estearamidohexanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo en forma de un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 15.90 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26-7.17 (m, 4H), 5.87-5.48 (m, 4H), 4.14(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.96(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.60(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.46(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.20 (t, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 3H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.26 (s, 30H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

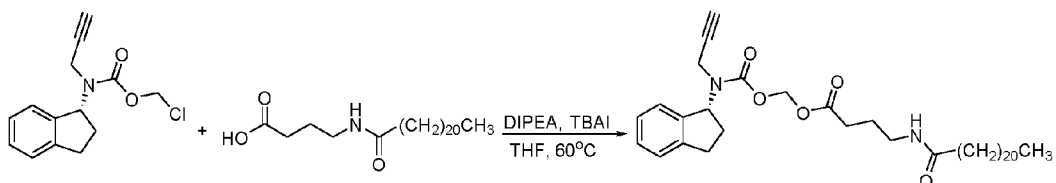
- 20 Ejemplo 19 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-estearoilglicinato de metilo



El ((rasagilina-N-formil)oxi)4-estearoilglicinato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 51.38 %.

- 25  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7.26 -7.16 (m, 4H), 5.94 - 5.80 (m, 4H), 4.14(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.93(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.62(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.46(d,  $J=18.0\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.30 (q, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.26 - 2.21 (m, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.25 (s, 24H), 0.88 (t,  $J=6.7\text{Hz}$ , 3H).

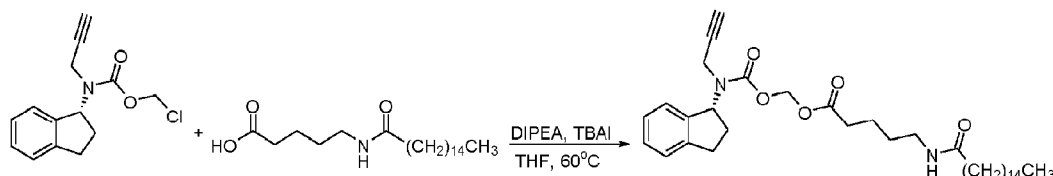
Ejemplo 20 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-docosanamidobutanoato de metilo



- 30 El ((rasagilina-N-formil)oxi)4-docosanamidobutanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 31 %.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.20 (m, 2H), 5.81 - 5.88 (m, 2.56H), 5.65 (br, 1.44H), 4.11(d,  $J=17.6\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.98 (d,  $J=17.2\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.58 (d,  $J=17.6\text{Hz}, 0.44\text{H}$ ), 3.49 (d,  $J=18.8\text{Hz}, 0.56\text{H}$ ), 3.30 - 3.31 (m, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 2.83 - 2.89 (m, 1H), 2.43 - 2.49 (m, 3H), 2.22 - 2.27 (m, 1H), 2.13 - 2.17 (m, 3H), 1.84 - 1.89 (m, 2H), 1.57 - 1.63 (m, 2H), 1.25 (m, 36H), 0.88 (t,  $J=6.8\text{Hz}$ , 3H).

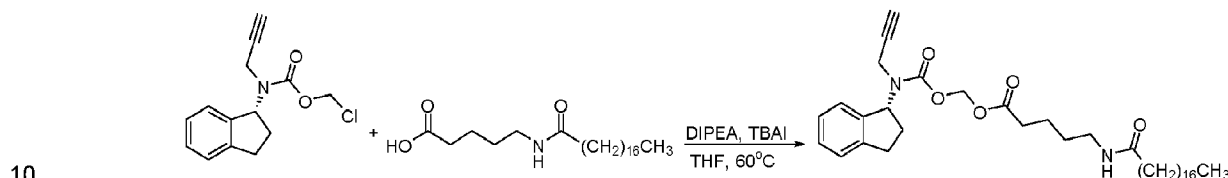
## Ejemplo 21 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)5-palmitamidopentanoato de metilo



El ((rasagilina-N-formil)oxi)5-palmitamidopentanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 17.6 %.

- 5  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.21 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.19 (m, 2H), 5.81 - 5.87 (m, 2.55H), 5.65 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 0.45H), 5.54 (br, 1H), 4.11(d,  $J = 18.0\text{ Hz}$ , 0.45H), 3.98 (d,  $J = 18.4\text{Hz}$ , 0.55H), 3.57 (d,  $J = 17.6\text{ Hz}$ , 0.45H), 3.48 (d,  $J = 18.4\text{ Hz}$ , 0.55H), 3.25 - 3.27 (m, 2H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 2.81 - 2.91 (m, 1H), 2.38 - 2.45 (m, 3H), 2.21 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.17 (m, 3H), 1.65 - 1.71 (m, 2H), 1.56 - 1.62(m, 4H), 1.25 (m, 26H), 0.89 (t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H).

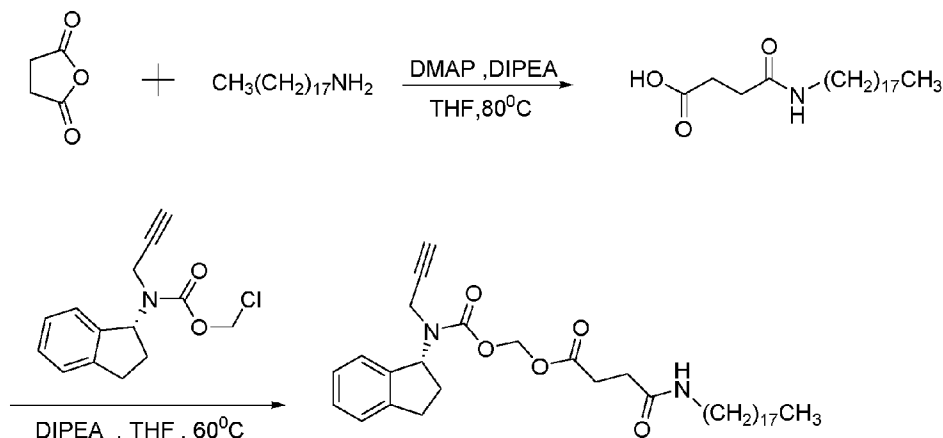
## Ejemplo 22 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)5-estearamidopentanoato de metilo



El ((rasagilina-N-formil)oxi)5-estearamidopentanoato de metilo se preparó según el método del ejemplo 13, y el producto se obtuvo como un polvo sólido de color blanco con un rendimiento del 14.6 %.

- 15  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400MHz)  $\delta$  7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.21 (m, 2H), 5.78 - 5.88 (m, 2.50H), 5.65 (t,  $J = 4.0\text{Hz}$ , 0.50H), 5.51 (br, 1H), 4.12 (d,  $J = 18.4\text{ Hz}$ , 0.50H), 3.98 (d,  $J = 18.4\text{Hz}$ , 0.50H), 3.58 (d,  $J = 17.2\text{ Hz}$ , 0.50H), 3.48 (d,  $J = 15.6\text{ Hz}$ , 0.50H), 3.25 - 3.28 (m, 2H), 3.03 - 3.11 (m, 1H), 2.84 - 2.90 (m, 1H), 2.40 - 2.48 (m, 3H), 2.22 - 2.29 (m, 1H), 2.13 - 2.17 (m, 3H), 1.66 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.63 (m, 4H), 1.25 (m, 30H), 0.88 (t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 3H).

## Ejemplo 23 Preparación de ((rasagilina-N-formil)oxi)4-octadecilamidossuccinato de metilo



- 20 Se agregaron octadecilamina (3.0 g, 11.13 mmol, 1.0 equivalente) y tetrahidrofurano (60 mL) a 250 mL de un matraz de una sola boca y luego 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 408 mg, 3.34 mmol, 0.3 equivalentes), diisopropiltilamina (DIPEA), 2.87 g, 22.26 mmol, 2.0 equivalentes) y anhídrido succínico (1.36 g, 13.36 mmol, 1.2 equivalentes) se agregaron adicionalmente para obtener una mezcla. La mezcla se mantuvo en agitación acompañada de calentamiento a reflujo durante 3 días. Si se detectó por TLC que la octadecilamina todavía existe y permanece sin cambios, se detuvo la reacción y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó HCl concentrado para ajustar el pH a 2
- 25 - 3, seguido de filtración con succión y se recogió un filtrado. El filtrado se lavó una vez con una solución salina saturada. Se obtuvo una fase orgánica y se secó con sulfato de sodio anhidro. Tras una filtración, rotación hasta sequedad y secado a través de una bomba de aceite, se obtuvieron 2.7 g de un producto en bruto sólido de color blanco, es decir ácido 4-(octadecilamido)succínico, para ser usado directamente en una siguiente etapa.

- 30 Se agregaron ácido 4-(octadecilamido)succínico (2.7 g, 7.3 mmol, 1.0 equivalente) y 100 mL de tetrahidrofurano a un matraz de una sola boca de 100 mL, y luego diisopropiltilamina (DIPEA, 1.88 g, 14.6 mmol, 2.0 equivalente), rasagilina- Se agregaron formiato de N-clorometilo (2.31 g, 8.76 mmol, 1.2 equivalentes) y yoduro de tetrabutilamonio

(TBAI, 539 mg, 1.46 mmol, 0.2 equivalentes) para obtener una mezcla. La mezcla se colocó a 80 °C y se mantuvo en agitación durante 3.5 días. Si la TLC detecta que todavía existen algunas materias primas y permanecen sin cambios, se detuvo la reacción y se enfrió a temperatura ambiente. Tras una filtración, lavado con acetato de etilo y rotación hasta sequedad, se usó diclorometano para la disolución, se usó una solución acuosa de HCl 1 M para lavar una vez y se usó sulfato de sodio anhidro para secar. Tras una filtración y rotación hasta sequedad y separación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA = 5: 1 a PE/EA = 1 : 1), las fracciones se combinaron y se rotaron hasta sequedad, y luego se agregó metanol para su disolución. Se realizó agitación a -10 °C para la cristalización hasta que aparecieron sólidos, seguido de una filtración rápida por succión. Se usó una bomba de aceite para secar la torta de filtración y se obtuvieron 200 mg de un sólido de color blanco, es decir ((rasagilina-N-formil)oxi)4-octadecilamidossuccinato de metilo, con un rendimiento del 4.6 %.

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, 400MHz) δ 7.23 - 7.26 (m, 2H), 7.18 - 7.22 (m, 2H), 5.79 - 5.89 (m, 2.56H), 5.59 - 5.67 (m, 1.44H), 4.11(d, J = 18.0 Hz, 0.44H), 3.97 (d, J = 16.8 Hz, 0.56H), 3.58 (d, J = 18.8 Hz, 0.44H), 3.47 (d, J = 17.2 Hz, 0.56H), 3.20 - 3.25 (m, 2H), 3.03 - 3.10 (m, 1H), 2.83 - 2.91 (m, 1H), 2.72 - 2.78 (m, 2H), 2.45 - 2.48 (m, 3H), 2.24 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 28H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H).

15 Ejemplo 24 Detección de propiedades fisicoquímicas del profármaco de rasagilina

Se detectaron el punto de fusión y la solubilidad (tampón fosfato con pH de 7,4) de los compuestos profármacos sintetizados de rasagilina, y los resultados se muestran en la tabla 1:

20 Puede observarse, basándose en los datos de la siguiente tabla, que el compuesto de la presente invención tiene un punto de fusión más alto con respecto al grupo de control, en particular con respecto a los ejemplos 8, 12, 13, 14, 15, 17, 20 y 23.

TABLA 1 DATOS DEL PUNTO DE FUSIÓN Y SOLUBILIDAD DE UN COMPUESTO PROFARMACO DE RASAGILINA

NÚMERO	EJEMPLO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	SOLUBILIDAD (µg/mL)
1	1 (CONTROL)	<25	<5
2	2	66-70	<5
3	3 (CONTROL)	<25	<5
4	4	<25	<5
5	5 (CONTROL)	<25	<5
6	6	<50	<5
7	7	/	31.7
8	8	130.4-133.8	<5
9	9	<50	<5
10	10	<50	<5
11	11	<50	<5
12	12	77.2-80.8	<5
13	13	80-82	<5
14	14	76-78	<5
15	15	73-75	<5

16	16	56.1-59.4	<5
17	17	66.3-71.8	<5
18	18	58.9-64.2	<5
19	20	87.4-87.8	<5
20	21	55.4-56.2	<5
21	22	58.3-58.9	<5
22	23	75.3-77.1	<5

Ejemplo 25 Experimento farmacocinético del profármaco de rasagilina en el cuerpo.

Se usó un beagle macho común para cada grupo, y se les prohibió comer durante 12 horas antes de administrarles los fármacos, y mientras tanto bebían agua libremente. Se inyectaron por vía intramuscular suspensiones inyectables del ejemplo 13, ejemplo 15, ejemplo 14, ejemplo 20, ejemplo 8 en una dosis de 0.47 mg/kg de rasagilina (1.72 mg/kg, 1.56 mg/kg, 1.64 mg/kg, 1.80 mg/kg, 1.16 mg/kg de profármaco respectivamente después de la conversión). Antes de administrar medicamentos y 1 hora, 2 horas, 4 horas, 8 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 48 horas, 96 horas, 144 horas, 192 horas, 240 horas, 288 horas y 360 horas después de la administración de los fármacos, se recogieron 1.0 mL de sangre completa del beagle de la vena venosa de las patas delanteras cada vez y se centrifugaron en un tubo de centrifuga heparinizado a 6000 rpm durante 10 minutos a 4 °C, para separar el plasma sanguíneo, y el plasma sanguíneo se almacenó para medirlo a - 80 °C.

Tratamiento de la muestra de plasma sanguíneo: La muestra de plasma sanguíneo se colocó en un baño de hielo; Se agregaron 30 µL de metanol y 20 µL de etiqueta interior (2 µg/mL de apigenina disuelta en metanol al 50 %) a 200 µL de la muestra de plasma sanguíneo y se mezclaron con un vórtex, y luego se agregaron 4 mL de acetato de etilo y se mezclaron con un vórtex. Después de centrifugar a 9000 g durante 2 minutos, se separó una fase orgánica y se secó al vacío, y luego se agregaron 150 µL de metanol para su redisolución. Se tomaron 30 µL de una muestra preparada para analizar.

Análisis de los datos: La muestra se detectó mediante LC-MS/MS y se analizó mediante un software DAS 2.0 para calcular los parámetros farmacocinéticos según la concentración del fármaco en sangre, proporcionando parámetros como AUC (0 - t), AUC (0 - ∞), MRT (0 - t), MRT (0 - ∞), C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, y t<sub>1/2</sub>, etc.

Resultados experimentales: después de que a los beagles se les administraron respectivamente los profármacos de rasagilina descritos anteriormente, la concentración sanguínea del fármaco rasagilina se muestra en la Tabla 2. La Figura 1 está realizada según datos de la Tabla 2. Se puede observar en la tabla 2 y en la tabla 3 que el compuesto de la presente invención puede liberarse y convertirse de manera lenta, sostenible y constante en rasagilina, logrando un efecto de tratamiento de acción prolongada. En particular, las liberaciones de los profármacos del ejemplo 13 y del ejemplo 20 son más estables, lo que puede cumplir bien los requisitos de las suspensiones inyectables de acción prolongada. Aunque los profármacos del ejemplo 14 y del ejemplo 15 se liberan rápidamente dentro de los 2 días posteriores a la administración de los profármacos, después de eso se liberan de manera constante, por lo que ambos ejemplos logran un efecto de acción prolongada.

30 TABLA 2 CONCENTRACIONES DE RASAGILINA EN LA SANGRE DESPUÉS DE INYECTARSE POR VÍA INTRAMUSCULAR LOS PROFARMACOS DE RASAGILINA EN PERROS BEAGLE

t(h)	Concentración de fármaco en sangre de rasagilina (ng/mL)				
	EJEMPLO 15	EJEMPLO 14	EJEMPLO 8	EJEMPLO 13	EJEMPLO 20
0.5	1.03	0.937	2.11	0.037	0.032
1	1.17	3.79	6.62	0.057	0.036
2	1.12	2.4	8.82	0.061	0.037
4	0.928	2.11	9.39	0.081	0.025
8	2.39	3.33	4.19	0.128	0.066
12	1.16	0.463	2.21	0.195	0.101

## ES 2 965 965 T3

18	2.23	1.58	3.05	0.192	0.101
24	2.32	3.02	3.23	0.21	0.148
48	0.892	0.739	2.43	0.425	0.198
96	0.852	0.476	0.532	0.44	0.333
144	0.616	0.0803	0.385	0.224	0.325
192	0.199	0	0.238	0.172	0.214
240	0	0	0.167	0.138	0.23
288	0.0277	0	0.149	0.145	0.165
360	0	0	0	0.095	0.126

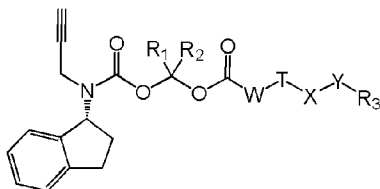
Después de que a los beagles se les inyectaran por vía intramuscular los profármacos de rasagilina descritos anteriormente, los parámetros farmacocinéticos de la rasagilina se muestran en la tabla 3.

5 TABLA 3 PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DE LA RASAGILINA DESPUÉS DE INYECTARSE POR VÍA INTRAMUSCULAR LOS PROFARMACOS DE RASAGILINA EN BEAGLES

PARÁMETROS	UNIDADES	EJEMPLO 15	EJEMPLO 14	EJEMPLO 8	EJEMPLO 13	EJEMPLO 20
AUC <sub>(0-t)</sub>	µg/L*h	187.6	135	296.5	87.7	92.8
AUC <sub>(0-∞)</sub>	µg/L*h	188.9	138.4	319	94.5	124.3
MRT <sub>(0-t)</sub>	h	75.1	38.3	55.2	162.5	208.4
MRT <sub>(0-∞)</sub>	h	76.9	41.9	82.2	204.4	364
t <sub>1/2z</sub>	h	32.4	29.5	104.8	122.3	237.2
t <sub>máx</sub>	h	8	1	4	64	96
C <sub>máx</sub>	µg/L	2.39	3.79	9.39	0.497	0.333

REIVINDICACIONES

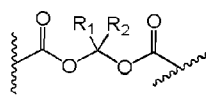
1. Un profármaco de rasagilina de acción prolongada o solvato de la misma, en el que el profármaco de rasagilina de acción prolongada tiene una estructura de fórmula I:



I,

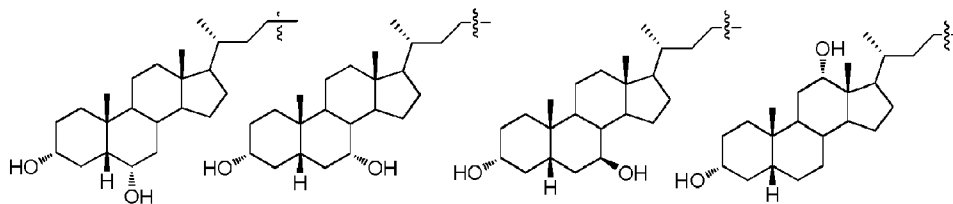
5 en la que uno de: (a)

T está ausente, o T se selecciona de



10 cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se selecciona independientemente de H, D o alquilo C<sub>1-4</sub>; W está ausente, o W se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, en la que n es un número entero seleccionado de 1 a 15; X está ausente, o X se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en la que m es un número entero seleccionado de 1 a 10; e Y está ausente, o Y se selecciona entre -C(=O)NH- o -NHC(=O)-;

R<sub>3</sub> se selecciona de: (i) un grupo alifático colano sustituido seleccionado de



15 o (ii) R<sub>3</sub> es -CH=CHR<sub>4</sub>, en la que R<sub>4</sub> se selecciona entre fenilo sustituido con uno o más grupos seleccionados entre OH o alcoxi; o

(b) W y T están ausentes;

X se selecciona de (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, en la que m es un número entero seleccionado desde 1 a 10;

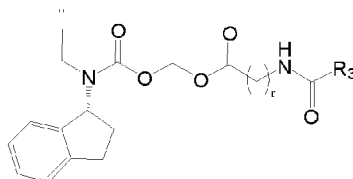
Y se selecciona desde -C(=O)NH- o -NHC(=O)-; y

20 R<sub>3</sub> se selecciona desde arilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido, o alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>27</sub> lineal o ramificado, saturado o insaturado, en el que cada alquilo sustituido comprende 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente de oxo (=O), tio (=S), F, Cl, amino, carbonilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo.

2. El profármaco de rasagilina de acción prolongada o solvato de la misma según la reivindicación 1, en el que R<sub>1</sub> es H o D, R<sub>2</sub> es metilo, H o D.

25 3. El profármaco de acción prolongada de rasagilina o solvato de la misma según la reivindicación 1, cada uno de R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> es independientemente H, D o metilo.

4. El profármaco de rasagilina de acción prolongada o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el profármaco de rasagilina tiene una estructura de fórmula II:



II,

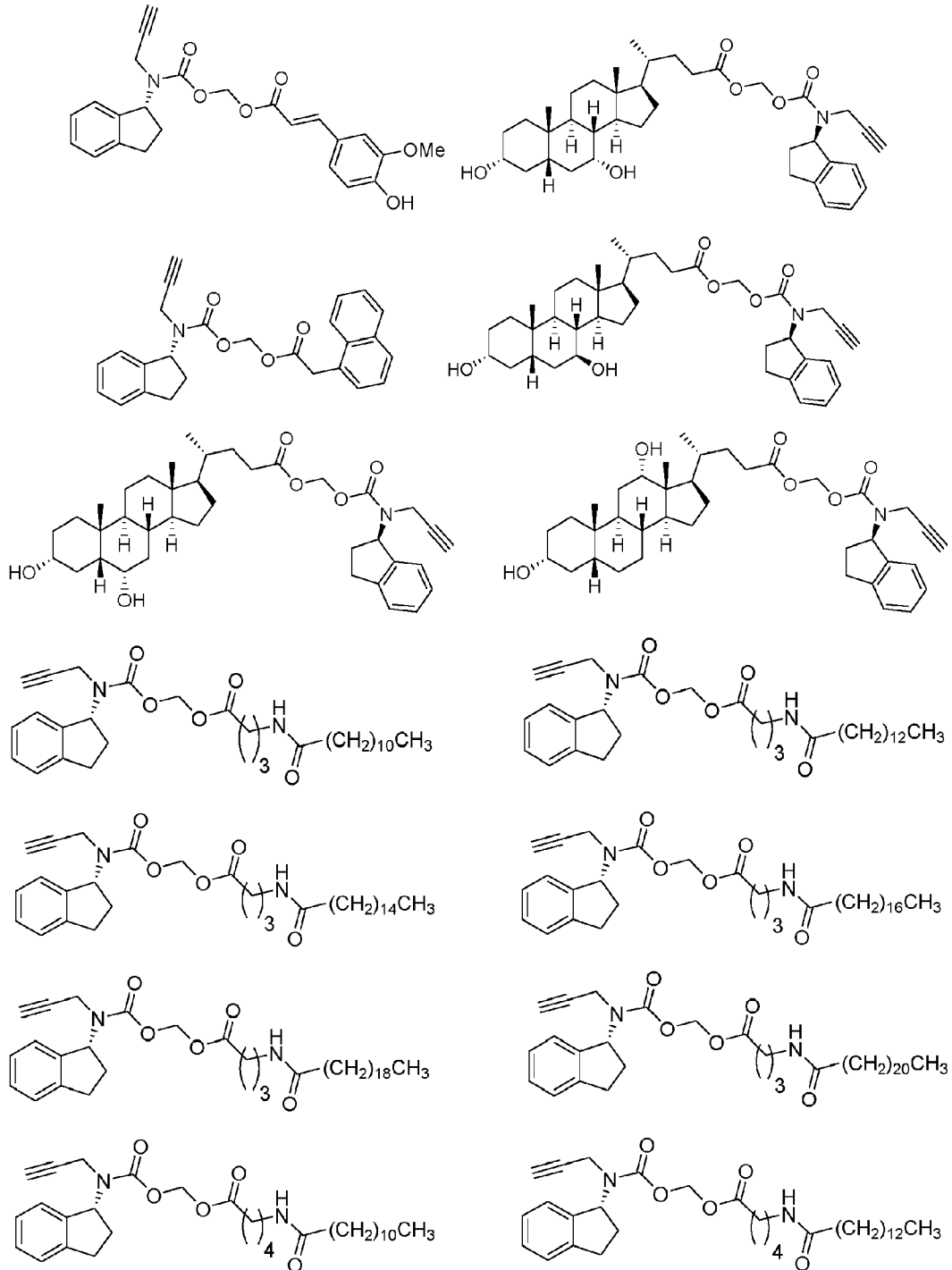
en la que r es un número entero desde 1 a 10; R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>7</sub>-C<sub>27</sub> lineal.

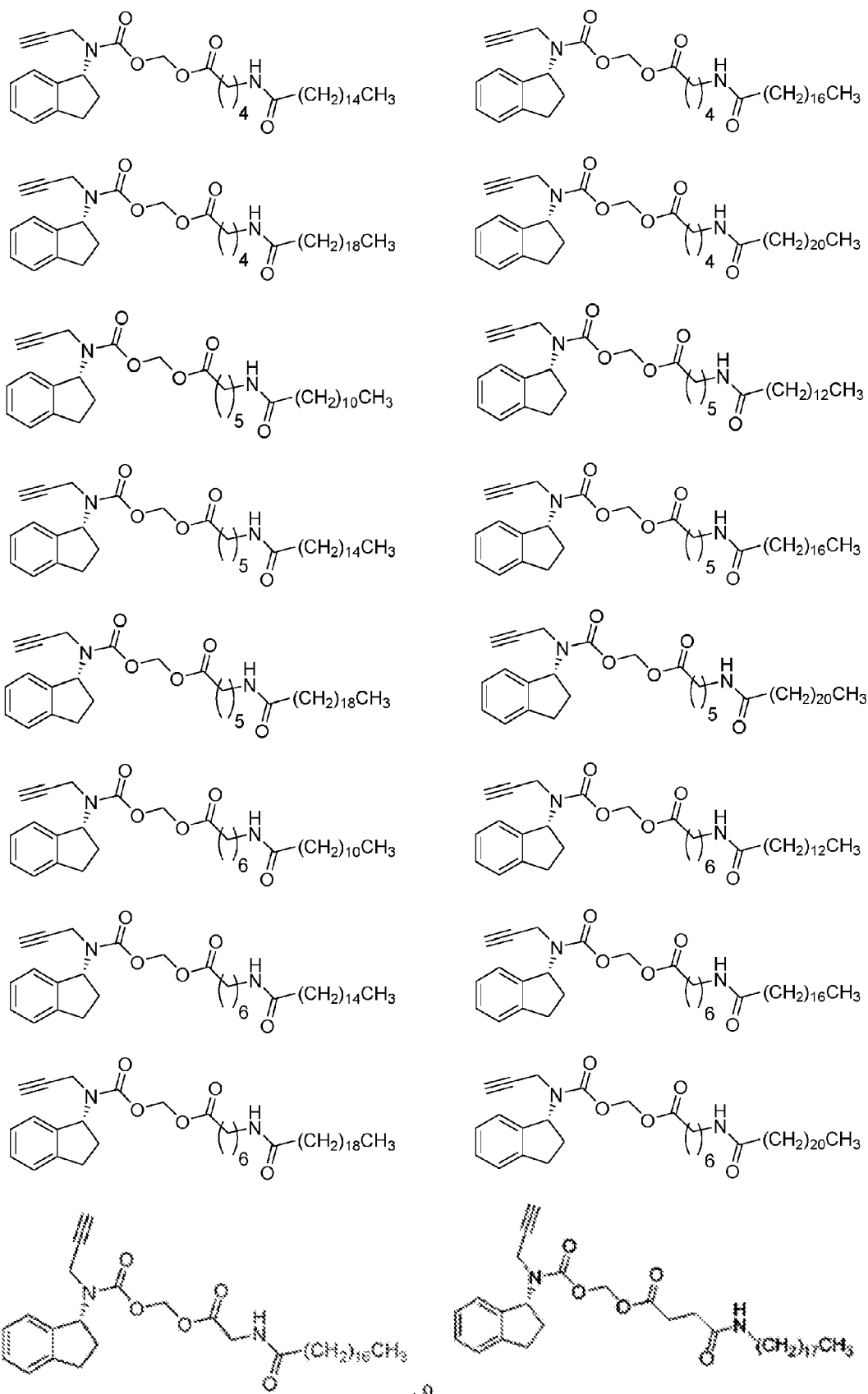
5. El profármaco de acción prolongada de rasagilina o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en el que r es un número entero desde 1 a 6, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>9</sub>-C<sub>25</sub> lineal.

6. El profármaco de acción prolongada de rasagilina o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que r es un número entero desde 3 a 6, R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>25</sub> lineal.

5 7. El profármaco de acción prolongada de rasagilina o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R<sub>3</sub> es alquilo C<sub>11</sub>-C<sub>21</sub> lineal.

8. El profármaco de rasagilina de acción prolongada o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el profármaco de rasagilina de acción prolongada se selecciona de uno de los siguientes compuestos:





9. Una composición farmacéutica que comprende el profármaco de rasagilina o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 10. El profármaco de rasagilina o solvato de la misma según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición farmacéutica según la reivindicación 9 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita.

10 11. El profármaco o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita según la reivindicación 10, en la que el medicamento preparado a partir del profármaco de rasagilina o su solvato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o preparado a partir de la composición farmacéutica según la reivindicación 9, es un fármaco de acción prolongada.

12. El profármaco o solvato del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o la composición farmacéutica de la reivindicación 9 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad del sistema nervioso central en un sujeto que lo necesita según la reivindicación 10, en el que la enfermedad del sistema nervioso central es la enfermedad de Parkinson.

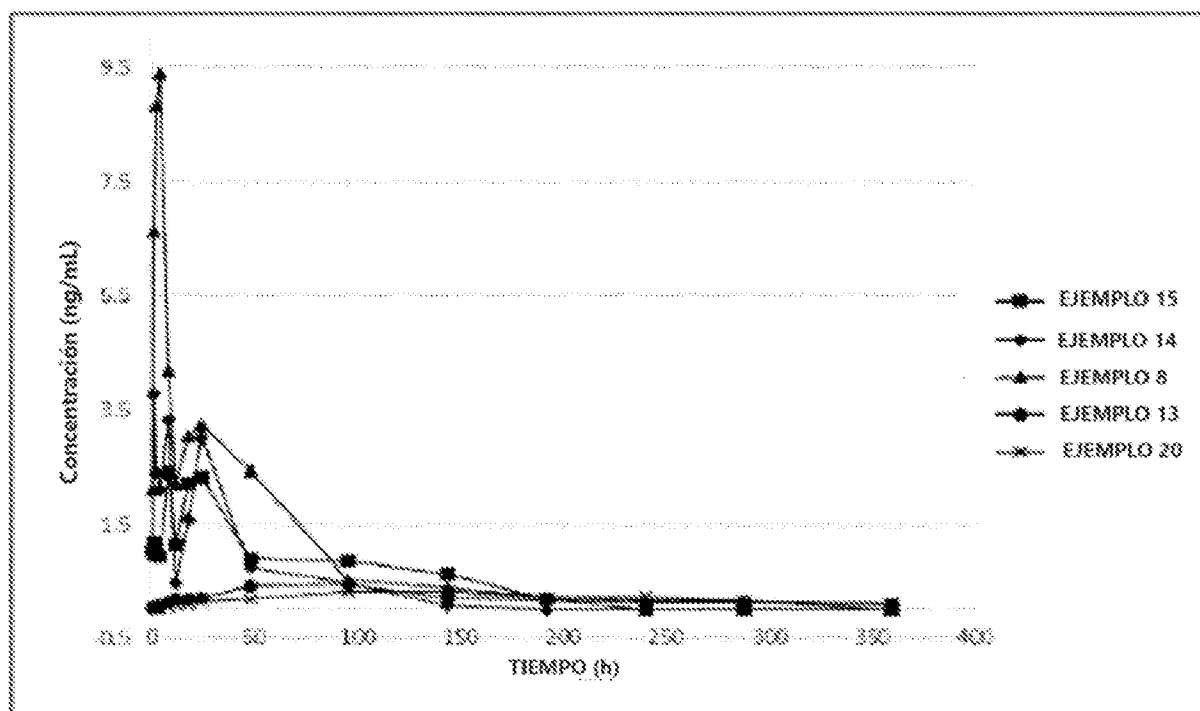


Fig. 1