

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 967 330**

51 Int. Cl.:

<b>C07K 5/062</b>	(2006.01) <b>C12P 11/00</b>	(2006.01)
<b>C07K 5/068</b>	(2006.01) <b>A61K 47/54</b>	(2007.01)
<b>C07K 5/083</b>	(2006.01) <b>A61K 47/64</b>	(2007.01)
<b>C07C 309/15</b>	(2006.01) <b>C07H 7/02</b>	(2006.01)
<b>C07D 207/16</b>	(2006.01)	
<b>C07D 209/20</b>	(2006.01)	
<b>C07D 217/24</b>	(2006.01)	
<b>C07D 233/64</b>	(2006.01)	
<b>C07D 291/02</b>	(2006.01)	
<b>C07D 333/24</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2007 E 21160988 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.09.2023 EP 3851447**

54 Título: **Métodos, compuestos, composiciones y vehículos para suministrar ácido 3-amino-1-propanosulfónico**

30 Prioridad:

**12.10.2006 US 851039 P**  
**12.04.2007 US 911459 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.04.2024**

73 Titular/es:

**BELLUS HEALTH INC. (100.0%)**  
**275 Armand-Frappier Boulevard**  
**Laval, QC H7V 4A7, CA**

72 Inventor/es:

**KONG, XIANQI;**  
**ATFANI, MOHAMED;**  
**BACHAND, BENOIT;**  
**BOUZIDE, ABDERRAHIM;**  
**CIBLAT, STEPHANE;**  
**LEVESQUE, SOPHIE;**  
**MIGNEAULT, DAVID;**  
**VALADE, ISABELLE;**  
**WU, XINFU y**  
**DELORME, DANIEL**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 967 330 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**

Métodos, compuestos, composiciones y vehículos para suministrar ácido 3-amino-1-propanosulfónico

**5 Solicitud relacionada**

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de los EE. UU. nº US 60/851.039 presentada el 12 de octubre de 2006 y la solicitud de patente provisional de EE. UU. nº US 60/911,459 presentada el 12 de abril de 2007.

10

**Campo de la invención**

La invención se refiere a compuestos, composiciones y vehículos para suministrar ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3APS) a un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. La invención abarca compuestos profármacos de aminoácidos que darán o generarán 3APS, bien in vitro o bien in vivo. La invención también se refiere a tales compuestos y composiciones para uso en el tratamiento o prevención de enfermedades y trastornos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

15

**Antecedentes de la invención**

20

La enfermedad de Alzheimer (AD, por sus siglas en inglés) es una enfermedad degenerativa progresiva del cerebro asociada principalmente con el envejecimiento. La prevalencia de la AD en los Estados Unidos en 2.000 estaba cerca de 4,5 millones. Se estima que alrededor de uno de cada diez individuos de más de 65 años y casi la mitad de los de más de 85 están afectados por la enfermedad de Alzheimer. Aproximadamente 360.000 pacientes serán diagnosticados de AD cada año sólo en los Estados Unidos.

25

La presentación clínica de la AD se caracteriza por pérdida de memoria, capacidad cognitiva, razonamiento, juicio y orientación. A medida que la enfermedad avanza, las capacidades motriz, sensorial y lingüística también se ven afectadas hasta que hay un deterioro general de múltiples funciones cognitivas. Estas pérdidas cognitivas se producen gradualmente, pero típicamente conducen a un deterioro grave y la muerte final en el intervalo de cuatro a doce años.

30

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por dos observaciones patológicas principales en el cerebro: nudos neurofibrilares y placas de beta-amiloide (o neuríticas), comprendidas predominantemente por un agregado de un fragmento peptídico conocido como A $\beta$ . Los individuos con AD presentan depósitos de beta-amiloide característicos en el cerebro (placas de beta-amiloide) y en los vasos sanguíneos cerebrales (angiopatía por beta-amiloide) así como nudos neurofibrilares. Los nudos neurofibrilares se producen no solo en la enfermedad de Alzheimer sino también en otros trastornos que inducen demencia.

35

El ácido 3-amino-1-propanosulfónico (3APS, Tramiprosate, Alzhemed™) es un producto de investigación prometedor candidato para la enfermedad de Alzheimer que está actualmente en pruebas clínicas en Fase III en Norteamérica y Europa (Wright, T. M., *Drugs of Today* (2006), 42(5): 291-298). Este producto está desarrollado por Neurochem Inc. (Laval, QC, Canadá) y se cree que actúa reduciendo la deposición y/o la carga de amiloide en el cerebro a través de su ligazón a péptido A $\beta$  soluble. Para incrementar la eficacia terapéutica del 3APS, sería deseable incrementar la biodisponibilidad, la estabilidad y/o el cruce de la barrera hematoencefálica del 3APS. Estas y otras necesidades se pueden satisfacer mediante la presente divulgación de una forma de profármaco de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (SAPS), composiciones farmacéuticas y usos de los mismos para tratar diversos trastornos médicos.

40

45

Estudios de estabilidad metabólica previos han demostrado que no hay metabolismo in vitro de 3APS. Esos estudios incluyen: La estabilidad metabólica del 3APS en hepatocitos humanos reunidos, microsomas hepáticos de ser humano, rata y perro, microflora intersticial humana, citosol hepático humano reunido y arilamina N-acetiltransferasa humana (Véanse los Ejemplos 4 y 5).

50

El documento WO 2004/113275 A describe métodos y composiciones para el tratamiento de enfermedades relacionadas con amiloide.

55

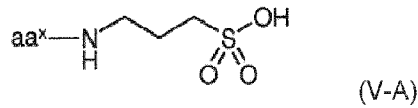
**Compendio de la invención**

Sorprendentemente, se ha encontrado ahora que el 3APS se metaboliza tanto in vitro como in vivo. En efecto, según se describe con más detalle posteriormente en la presente memoria, recientes estudios in vivo indican un metabolismo intensivo, particularmente metabolismo de 3APS de primer paso y/o sistémico. Se identificaron tres metabolitos potenciales procedentes de al menos un tipo de especie biológica: ácido 2-carboxietanosulfónico, ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico y ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico. Estudios adicionales demostraron que el ácido 2-carboxietanosulfónico era el único metabolito principal de 3APS en ratones, ratas, perros y seres humanos.

60



Aspecto 1. Un compuesto de la Fórmula V-A, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:

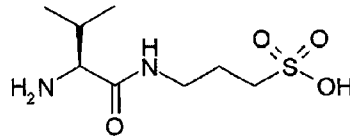


5 en donde: aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido; seleccionado de valina, prolina, lisina, leucina, metionina, D-metionina, serina, alanina, D-alanina, glicina, isoleucina, histidina ácido aminoisotúrico, fenilglicina, triptófano, tirosina, O-bencilserina. O-bencilglutamina y ácido γ-aminobutírico;

10 y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplaza por deuterio.

Aspecto 2. El compuesto del aspecto 1, en donde aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, lisina, metionina, serina y O-bencilserina.

15 Aspecto 3. El compuesto del aspecto 1 o aspecto 2, el compuesto es



20 y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio.

Aspecto 4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de los aspectos 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

25 Aspecto 5. La composición farmacéutica del aspecto 4, formulada para administración oral.

Aspecto 6. La composición farmacéutica del aspecto 5, que está en forma de una cápsula de gelatina de cubierta dura, una cápsula de gelatina de cubierta blanda, un sello, una píldora, una tableta, una pastilla, un polvo, un gránulo, una pastilla, una gragea, una solución, una suspensión líquida acuosa, no -suspensión líquida acuosa, emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, elixir, jarabe o pastilla.

30 Aspecto 7. La composición farmacéutica del aspecto 6, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, la pastilla o la gragea no están recubiertos.

35 Aspecto 8. La composición farmacéutica del aspecto 6, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, el gránulo o la gragea están recubiertos.

40 Aspecto 9. La composición farmacéutica del aspecto 8, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, la pastilla o la gragea están recubiertos con un recubrimiento entérico.

45 Aspecto 10. El compuesto de cualquiera de los aspectos 1 a 3, o la composición farmacéutica de cualquiera de los aspectos 4-9, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés, angiopatía cerebral amiloide, enfermedad de Parkinson, una demencia degenerativa, una demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, o el tipo de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos.

50 Aspecto 11. El compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto 10, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

55 Aspecto 12. El compuesto o composición farmacéutica para el uso del aspecto 11, en donde dicha enfermedad o afección es la enfermedad de Alzheimer.

Aspecto 13. El compuesto de uno cualquiera de los aspectos 1 a 3, para el uso para proporcionar neuroprotección a un sujeto que tenga una enfermedad relacionada con amiloide-β.

## I. Definiciones

5 Todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto normal en la especialidad de la que trata la invención. Por comodidad, se proporciona posteriormente el significado de ciertos términos y expresiones usados en la presente memoria.

10 En el momento en el que las definiciones de los términos en las publicaciones, patentes y solicitudes de patente referenciadas en la presente memoria sean contrarias a las definiciones indicadas en esta memoria descriptiva, predominan las definiciones de esta memoria descriptiva. La sección encabezamientos usadas en la presente memoria sólo tiene propósitos organizativos, y no se debe considerar que limite la materia divulgada.

15 Se debe apuntar que las formas singulares "un", "uno/una", y "el/la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto dicte claramente otra cosa. Así, por ejemplo, la referencia a una composición que contiene "un compuesto" incluye una mezcla de dos o más compuestos. También se debe apuntar que el término "o" se emplea generalmente en su sentido que incluye "y/o" a menos que el contexto dicte claramente otra cosa.

20 Las estructuras químicas de la presente memoria están dibujadas según los patrones convencionales conocidos en la especialidad. Así, cuando un átomo, tal como un átomo de carbono, según está dibujado parezca tener una valencia no satisfecha, entonces se supone que esa valencia se satisface por un átomo de hidrógeno aunque ese átomo de hidrógeno necesariamente no esté dibujado explícitamente. Se debe inferir que los átomos de hidrógeno son parte del compuesto.

25 El símbolo "-" en general representa un enlace entre dos átomos de la cadena. Así,  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2\text{-CH(R}_i\text{)-CH}_3$  representa un compuesto de 1-metoxipropano sustituido en 2. Además, el símbolo "-" representa el punto de ligazón del sustituyente a un compuesto. Así, por ejemplo, aril-alquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) indica un grupo arilalquilo, tal como bencilo, ligado al compuesto en el resto alquilo.

30 Cuando se indica que múltiples sustituyentes están ligados a la estructura, se ha de entender que los sustituyentes pueden ser iguales o diferentes. Así, por ejemplo, "R<sub>m</sub> opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sub>q</sub>" indica que R<sub>m</sub> está sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sub>q</sub> donde los grupos R<sub>q</sub> pueden ser iguales o diferentes.

35 Según se usa en la presente memoria, el término "Compuestos de la presente invención" y expresiones equivalentes se refieren a compuestos mencionados en el presentes documentos como útil para al menos un propósito de la invención, p. ej., aquellos abarcados por la Fórmula estructural (V-A), e incluye compuestos específicos A2 a A20 en los que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos. Las realizaciones de la presente memoria pueden excluir uno o más de los compuestos de la invención. Los compuestos se pueden identificar por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entren en conflicto, la estructura química es determinante de la identidad del compuesto.

40 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Según esto, las estructuras químicas divulgadas en la presente memoria abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisómeramente pura (p. ej., geométricamente pura, enantiómeramente pura o diastereoisómeramente pura) y mezclas enantiómeras y estereoisómeras. Las mezclas enantiómeras y estereoisómeras se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros integrantes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral muy conocidas por los expertos, p. ej., cromatografía quiral (tal como HPLC quiral), técnicas de inmunoensayo, o el uso de reactivos quirales enlazados covalentemente (tales como ésteres de Mosher) y no covalentemente (tales como sales quirales) para formar respectivamente una mezcla diastereoisómera que se puede separar mediante métodos convencionales, tales como cromatografía, destilación, cristalización o sublimación, la sal o el éster quiral a continuación se intercambia o se escinde por medios convencionales, para recuperar los isómeros deseados. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras incluyendo la forma enólica, la forma cetónica y sus mezclas. Según esto, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las posibles formas tautómeras de los compuestos ilustrados. En compuestos isotópicamente marcados uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica más abundantemente encontrada en la naturaleza. Ejemplos de isótopos incluyen <sup>2</sup>H (D), <sup>3</sup>H (T), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>15</sup>N, <sup>18</sup>O, <sup>17</sup>O, etc. En los compuestos de la invención, uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio (<sup>2</sup>H). Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en la presente memoria y pretenden estar dentro del alcance de la presente invención. Además, cuando se ilustran estructuras parciales de los compuestos, los corchetes o equivalentes indican el punto de ligazón de la estructura parcial al resto de la molécula.

65 El término "profármaco" y expresiones equivalentes se refieren a agentes que se pueden convertir in vitro o in vivo directamente o indirectamente en una forma activa (véanse, p. ej., R.B. Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Cap. 8; Bundgaard, Hans; Editor. Neth. (1985), "Design of Prodrugs".

360 pp. Elsevier, Amsterdam; Stella, V.; Borchardt, R.; Hageman, M.; Oliyai, R.; Maag, H.; Tilley, J. (Eds.) (2007), "Prodrugs: Challenges and Rewards, XVIII, 1470 p. Springer). Los profármacos se pueden usar para alterar la biodistribución (p. ej., para admitir agentes que típicamente no entrarían en el sitio reactivo de la proteasa) o la farmacocinética para un agente particular. Se ha usado una amplia variedad de grupos para modificar compuestos para formar profármacos, por ejemplo, ésteres, éteres, fosfatos, etc. Cuando el profármaco se administra a un sujeto, el grupo se escinde, enzimáticamente o no enzimáticamente, reductivamente, oxidativamente o hidrolíticamente, o de otro modo para revelar la forma activa. Según se usa en la presente memoria, "profármaco" incluye sus sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos farmacéuticamente aceptables así como formas cristalinas de cualquiera de los precedentes. Los profármacos frecuentemente, aunque no necesariamente, se desactivan farmacológicamente hasta que se convierten en el fármaco originario.

El término "dímero géminis" y expresiones equivalentes se refieren a un compuesto sintético que comprende al menos dos restos del mismo agente o fármaco acoplados entre sí. Para antecedentes sobre los dímeros géminis, véase: Hammell D C, Hamad M, Vaddi H K, Crooks P A, Stinchcomb A L. A duplex "Gemini" prodrug of naltrexone for transdermal delivery. *J Control Release*. 2004. 97(2):283-90. En una realización preferida, los dímeros géminis de la invención están formados por dos moléculas de 3APS unidas que se pueden convertir in vitro o in vivo directamente o indirectamente para liberar al menos una, preferiblemente dos, moléculas de 3APS farmacéuticamente activas.

El término "carbamato" se refiere a un residuo de oxicarbonilo (-OC(O)-) ligado a un grupo amino para formar un grupo que comprende un radical (-OC(O)N(o NH)-). El grupo carbamato puede ser secundario (NH) o terciario (N). Este término se define adicionalmente en la Sección II-B(a).

El término "amida" se refiere a un compuesto orgánico que contiene un carbonilo (-C(O)-) unido a un grupo amina para formar un grupo que comprende el radical (-C(O)N(o NH)-). El grupo amida puede ser secundario (NH) o terciario (N). Este término se define adicionalmente en la Sección II-A. El término "amida que no es de aminoácido" se refiere a un grupo amida en el que el carbonilo (-C(O)-) no forma parte de un residuo de aminoácido. Este término se define adicionalmente en la Sección II-B(b).

El término "derivado de carbohidrato" se refiere a compuestos en los que el grupo ligado a, por ejemplo, 3APS es un grupo orgánico que es o se deriva de un polihidroxialdehído o un polioliol, puede cambiar hasta tal grupo durante transformaciones químicas simples, tales como hidrólisis, oxidación o reducción. Estos grupos incluyen, por ejemplo, azúcares, almidones, celulosas y gomas. Este término se define adicionalmente en la Sección II-C. El término "derivado de N-hidroxi" se refiere a compuestos que contienen un grupo hidroxi o derivado de hidroxi (p. ej. alcoxi, benciloxi, fenoxi, aciloxi) para formar un (RO-N(o NH)-). Este término se define adicionalmente en la Sección II-D(a).

El término "protegido doblemente de forma cíclica" se refiere a compuestos en los que un grupo protector está unido tanto a la amina como al ácido sulfónico del 3APS. Este término se define adicionalmente en la Sección II-D(b).

El término "éster" se refiere a compuestos que se pueden representar mediante la fórmula RCOOR (éster carboxílico) o la fórmula RSO<sub>3</sub>R' (éster de sulfonato)', donde el grupo R puede ser, por ejemplo, 3APS o su parte de 3-aminopropano, y el grupo R' puede ser otro grupo orgánico. Estos compuestos se forman habitualmente, respectivamente, mediante la reacción entre un ácido carboxílico o uno sulfónico y un alcohol, habitualmente con la eliminación de agua.

El término "aminoácido" se refiere generalmente a un compuesto orgánico que comprende tanto un grupo ácido carboxílico como un grupo amina. El término "aminoácido" incluye tanto aminoácidos "naturales" como "artificiales" o "no naturales". Adicionalmente, el término aminoácido incluye aminoácidos O-alquilados o N-alquilados, así como aminoácidos que tienen cadenas laterales que contienen nitrógeno u oxígeno (tales como Lys, Orn o Ser) en las que el átomo de nitrógeno u oxígeno se ha acilado o alquilado. Los aminoácidos pueden ser isómeros L o D puros o mezclas de isómeros L y D, incluyendo mezclas racémicas. En general, los aminoácidos están representados por el residuo de Fórmula V.

El término "aminoácido natural" y expresiones equivalentes se refieren a L-aminoácidos encontrados comúnmente en proteínas presentes en la naturaleza. Ejemplos de aminoácidos naturales incluyen, sin limitación, alanina (Ala), cisteína (Cys), ácido aspártico (Asp), ácido glutámico (Glu), fenilalanina (Phe), glicina (Gly), histidina (His), isoleucina (Ile), lisina (Lys), leucina (Leu), metionina (Met), asparagina (Asp), prolina (Pro), glutamina (Gln), arginina (Arg), serina (Ser), treonina (Thr), valina (Val), triptófano (Trp), tirosina (Tyr), β-alanina, (β-ALA) y ácido γ-aminobutírico (GABA).

El término "aminoácido artificial" se refiere a cualquier derivado de un aminoácido natural incluyendo formas D y derivados de α- y β-aminoácido. Los términos "aminoácido artificial" y "aminoácido no natural" se usan intercambiamente en la presente memoria y se entiende que incluyen los mismos restos. Se apunta que ciertos aminoácidos, p. ej., hidroxiprolina, que se clasifican en la presente memoria como un aminoácido no natural, se pueden encontrar en la naturaleza dentro de un cierto organismo o una proteína particular. Aminoácidos con muchos grupos protectores diferentes apropiados para el uso inmediato en la síntesis en fase sólida de péptidos están disponibles comercialmente. Además de los veinte aminoácidos presentes en la naturaleza más comunes, los siguientes ejemplos de aminoácidos no naturales y derivados de aminoácido se pueden usar según la invención (abreviaturas comunes

entre paréntesis): ácido 2-aminoadípico (Aad), ácido 3-aminoadípico ( $\beta$ -Aad), ácido 2-aminobutírico (2-Abu), ácido  $\alpha,\beta$ -deshidro-2-aminobutírico (8-AU), ácido 1-aminociclopropano-1-carboxílico (ACPC), ácido aminoisobutírico (Aib), ácido 3-aminoisobutírico ( $\beta$ -Aib), ácido 2-amino-tiazolin-4-carboxílico, ácido 5-aminovalérico (5-Ava), ácido 6-aminohexanoico (6-Ahx), ácido 2-aminoheptanoico (Ahe), ácido 8-aminooctanoico (8-Aoc), ácido 11-aminoundecanoico (11-Aun), ácido 12-aminododecanoico (12-Ado), ácido 2-aminobenzoico (2-Abz), ácido 3-aminobenzoico (3-Abz), ácido 4-aminobenzoico (4-Abz), ácido 4-amino-3-hidroxi-6-metilheptanoico (Estatina, Sta), ácido aminooxiacético (Aoa), ácido 2-aminotetralin-2-carboxílico (ATC), ácido 4-amino-5-ciclohexil-3-hidroxipentanoico (ACHPA), para-aminofenilalanina (4-NH<sub>2</sub>-Phe), ácido 2-aminopimélico (Apm), bifenilalanina (Bip), para-bromofenilalanina (4-Br-Phe), orto-clorofenilalanina (2-Cl-Phe), meta-clorofenilalanina (3-Cl-Phe), para-clorofenilalanina (4-Cl-Phe), meta-clorotirosina (3-Cl-Tyr), para-benzoilfenilalanina (Bpa), terc-butilglicina (TLG), ciclohexilalanina (Cha), ciclohexilglicina (Chg), desmosina (Des), ácido 2,2-diaminopimélico (Dpm), ácido 2,3-diaminopropiónico (Dpr), ácido 2,4-diaminobutírico (Dbu), 3,4-diclorofenilalanina (3,4-Cl<sub>2</sub>-Phe), 3,4-difluorofenilalanina (3,4-F<sub>2</sub>-Phe), 3,5-diyodotirosina (3,5-I<sub>2</sub>-Tyr), N-etilglicina (EtGly), N-etilaspargina (EtAsn), orto-fluorofenilalanina (2-F-Phe), meta-fluorofenilalanina (3-F-Phe), para-fluorofenilalanina (4-F-Phe), meta-fluorotirosina (3-F-Tyr), homoserina (Hse), homofenilalanina (Hfe), homotirosina (Htyr), hidroxilisina (Hyl), alo-hidroxilisina (aHyl), 5-hidroxitriptófano (5-OH-Trp), 3- o 4-hidroxiprolina (3- o 4-Hyp), para-yodofenilalanina (4-I-Phe), 3-yodotirosina (3-I-Tyr), ácido indolin-2-carboxílico (Idc), isodesmosina (Ide), alo-isoleucina (a-Ile), ácido isonipecótico (Inp), N-metilisoleucina (Melle), N-metil-lisina (MeLys), meta-metilrosina (3-Me-Tyr), N-metilvalina (MeVal), 1-naftilalanina (1-Nal), 2-naftilalanina (2-Nal), para-nitrofenilalanina (4-NO<sub>2</sub>-Phe), 3-nitrotirosina (3-NO<sub>2</sub>-Tyr), norleucina (Nle), norvalina (Nva), ornitina (Orn), orto-fosfotirosina (H<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>-Tyr), ácido octahidroindol-2-carboxílico (Oic), penicilamina (Pen), pentafluorofenilalanina (F<sub>5</sub>-Phe), fenilglicina (Phg), ácido piperídico (Pip), propargilglicina (Pra), ácido piroglutámico (PGLU), sarcosina (Sar), ácido tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (Tic), tienilalanina y ácido tiazolidin-4-carboxílico (tioprolina, Th).

Según se usa en la presente memoria, el término "acíclico" se refiere a un resto orgánico sin sistema anular.

El término "grupo alifático" incluye restos orgánicos caracterizados por cadenas lineales o ramificadas, que tienen típicamente entre 1 y 15 átomos de carbono. Los grupos alifáticos incluyen grupos alquilo, grupos alqueno y grupos alquino no cíclicos.

Según se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a hidrocarburos saturados que tienen de uno a doce átomos de carbono, incluyendo grupos alquilo lineales, ramificados y cíclicos. Ejemplos de grupos alquilo incluyen, sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, isopropilo, terc-butilo, sec-butilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. El término alquilo incluye tanto grupos alquilo no sustituidos como grupos alquilo sustituidos. El término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 2 a 12, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 al número "n" indicado de átomos de carbono.

Según se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a hidrocarburos insaturados que tienen de dos a doce átomos de carbono, incluyendo grupos alqueno no aromáticos lineales, ramificados y cíclicos, y que comprenden entre uno y seis dobles enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alqueno incluyen, sin limitación, vinilo, alilo, 1-propen-2-ilo, 1-buten-3-ilo, 1-buten-4-ilo, 2-buten-4-ilo, 1-penten-5-ilo, 1,3-pentadien-5-ilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etilciclopentenilo y etilciclohexenilo. El término alqueno incluye tanto grupos alqueno no sustituidos como grupos alqueno sustituidos. El término "alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 3 a 12, se refiere a un grupo alqueno que tiene de 2 al número "n" de átomos de carbono indicado.

Según se usa en la presente memoria, el término "alquino" se refiere a hidrocarburos insaturados que tienen de dos a doce átomos de carbono, incluyendo grupos alquino no aromáticos lineales, ramificados y cíclicos, y que comprenden entre uno y seis triples enlaces carbono-carbono. Ejemplos de grupos alquino incluyen, sin limitación, etinilo, 1-propin-3-ilo, 1-butin-4-ilo, 2-butin-4-ilo, 1-pentin-5-ilo y 1,3-pentadiin-5-ilo. El término alquino incluye tanto grupos alquino no sustituidos como grupos alquino sustituidos. El término "alquino C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 3 a 12, se refiere a un grupo alquino que tiene de 2 hasta el número "n" indicado de átomos de carbono.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "inferior" como en "alifático inferior", "alquilo inferior", "alqueno inferior" y "alquino inferior", según se usa en la presente memoria, significa que el resto tiene al menos uno (dos para el alqueno y el alquino) y es igual o menor de 6 átomos de carbono.

Los términos "cicloalquilo", "alíclico", "carbocíclico" y expresiones equivalentes se refieren a un grupo que comprende un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en un sistema anular carboxílico simple, espiro (que comparte un átomo) o condensado (que comparte al menos un enlace) que tiene de tres a quince miembros de anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-2-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclohexilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-2-ilo, ciclohexen-3-ilo, cicloheptilo, biciclo[4,3,0]nonanilo, y norbornilo. El término cicloalquilo incluye tanto grupos cicloalquilo no sustituidos como grupos cicloalquilo sustituidos. El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 4 a 15, se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 al número "n" indicado de átomos de carbono de la estructura anular. A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, los grupos "cicloalquilo inferior", según se usan en la presente memoria, tienen al menos 3 e igual o menos de 8 átomos de carbono en su estructura anular.

El término "heterocicloalquilo" y expresiones equivalentes se refieren a un grupo que comprende un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado en un sistema anular carbocíclico simple, espiro (que comparte un anillo) o condensado (que comparte al menos un enlace) que tiene de tres a quince miembros de anillo, incluyendo de uno a seis heteroátomos (p. ej. N, O, S, P) o grupos que contienen tales heteroátomos (p. ej. NH, NR<sub>x</sub> (R<sub>x</sub> es alquilo, acilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo), PO<sub>2</sub>, SO y SO<sub>2</sub>). Los grupos heterocicloalquilo pueden estar ligados a C o ligados a un heteroátomo (p. ej. a través de un átomo de nitrógeno) cuando esto sea posible. Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, sin limitación, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrodienilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperacínilo, acetidinilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxacepinilo, diacepinilo, tiacepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolínilo, ditiánilo, ditiolanilo, dihidropiranilo, dihidrotienilo, dihidrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexanilo, 3-azabicyclo[4,1,0]heptanilo, 3H-indolilo, quinolicínilo y azúcares. El término heterocicloalquilo incluye tanto grupos heterocicloalquilo no sustituidos como grupos heterocicloalquilo sustituidos. El término "heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 4 a 15, se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene de 3 hasta el número "n" indicado de átomos en la estructura anular, que incluye al menos un heterogrupa o -átomo según se define anteriormente. A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, los grupos "heterocicloalquilo inferior", según se usan en la presente memoria, tienen al menos 3 e igual o menos de 8 átomos de carbono en su estructura anular.

Los términos "arilo" y "anillo arílico" se refieren a grupos aromáticos que tienen "4n+2" electrones π (pi), en donde n es un número entero de 1 a 3, en un sistema monocíclico o policíclico conjugado (condensado o no) y que tiene de seis a catorce átomos de anillo. Un sistema anular policíclico incluye al menos un anillo aromático. El arilo puede estar directamente ligado o conectado a través de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (también denominado arilalquilo o aralquilo). Ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, bencilo, fenetilo, 1-feniletilo, toliilo, naftilo, bifenilo, terfenilo, indenilo, benzociclooctenilo, benzocicloheptenilo, azulenilo, acenaftilenilo, fluorenilo, fenantrenilo, antraceno. El término arilo incluye tanto grupos arilo no sustituidos como grupos arilo sustituidos. El término "arilo C<sub>6</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 6 a 15, se refiere a un grupo arilo que tiene de 6 hasta el número "n" indicado de átomos en la estructura anular, que incluye al menos un heterogrupa o -átomo según se define anteriormente.

Los términos "heteroarilo" y "anillo heteroarílico" se refieren a grupos aromáticos que tienen "4n+2" electrones π (pi), en donde n es un número entero de 1 a 3, en un sistema monocíclico o policíclico conjugado (condensado o no) y que tiene de cinco a catorce miembros de anillo, que incluye de uno a seis heteroátomos (p. ej. N, O, S) o grupos que contienen tales heteroátomos (p. ej. NH, NR<sub>x</sub> (R<sub>x</sub> es alquilo, acilo, arilo, heteroarilo o cicloalquilo) y SO). Un sistema anular policíclico incluye al menos un anillo heteroaromático. Los heteroarilos pueden estar directamente ligados o conectados a través de un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> (también denominado heteroaralquilo). Los grupos heteroarilo pueden estar ligados a C o ligados a un heteroátomo (p. ej. a través de un átomo de nitrógeno), cuando esto sea posible. Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, furilo, tienilo; isooxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, cromanilo, isocromanilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolicínilo, ftalacínilo, piridacínilo, piracínilo, triacínilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotienilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinolicínilo, quinolonilo, isoquinolonilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, furopiridinilo, carbazolilo, fenantridinilo, acridinilo, pirimidinilo, fenantrolinilo, fenacínilo, fenotiácínilo, fenoxacínilo y dibenzofuranilo. El término heteroarilo incluye tanto grupos heteroarilo no sustituidos como grupos heteroarilo sustituidos. El término "heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>n</sub>", en el que n es un número entero de 6 a 15, se refiere a un grupo heteroarilo que tiene de 5 hasta el número "n" indicado de átomos en la estructura anular, que incluye al menos un heterogrupa o -átomo según se define anteriormente.

Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" incluyen grupos heterocicloalquilo y heteroarilo. Ejemplos de heterociclos incluyen, sin limitación, acridinilo, azocínilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4αH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromanilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiacínilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofuranilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolicínilo, indolilo, 3H-indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenacínilo, fenotiácínilo, fenoxatiínilo, fenoxacínilo, ftalacínilo, piperacínilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, piracínilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridacínilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolicínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadacínilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triacínilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. El término heterociclo incluye tanto grupos heterocíclicos no sustituidos como grupos heterocíclicos sustituidos.

El término "amina" o "amino", según se usa en la presente memoria, se refiere a un resto no sustituido o sustituido de

la fórmula  $-NR^aR^b$ , en la que  $R^a$  y  $R^b$  son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, arilo o heterocíclico, o  $R^a$  y  $R^b$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están ligados, forman un anillo heterocíclico. El término amino incluye compuestos o restos en los que un átomo de nitrógeno está enlazado covalentemente a al menos un carbono o heteroátomo. Así, los términos "alquilamino" y "dialquilamino", según se usan en la presente memoria, significan un grupo amina que tiene respectivamente uno y al menos dos grupos alquilo  $C_1-C_6$  ligados al mismo. Los términos "arilamino" y "diarilamino" incluyen grupos en los que el nitrógeno está enlazado a al menos uno o dos grupos arilo, respectivamente. El término "amida" o "aminocarbonilo" incluye compuestos o restos que contienen un átomo de nitrógeno que está enlazado al carbono de un grupo carbonilo o un grupo tiocarbonilo. El término acilamino se refiere a un grupo amino ligado directamente a un grupo acilo según se define en la presente memoria.

El término "nitro" significa  $-NO_2$ ; Los términos "halo" y "halógeno" se refieren a sustituyentes bromo, cloro, flúor o yodo; El término "tiol", "tio", o "mercapto" significa SH; y el término "hidroxilo" o "hidroxi" significa  $-OH$ . El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo que tiene un grupo sulfhidrilo ligado al mismo. Grupos alquiltio adecuados incluyen grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. El término "alquilcarboxilo", según se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo que tiene un grupo carboxilo ligado al mismo.

El término "alcoxi" o "alcoxi inferior", según se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo que tiene un átomo de oxígeno ligado al mismo. Grupos alcoxi representativos incluyen grupos que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi y terc-butoxi. Ejemplos de grupos alcoxi incluyen grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi, pentoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi. El término alcoxi incluye grupos alcoxi tanto no sustituidos como sustituidos, etc., así como grupos alquiloxi perhalogenados.

El término "carbonilo" o "carboxi" incluye compuestos y restos que contienen un carbono conectado con un doble enlace a un átomo de oxígeno. Ejemplos de restos que contienen un carbonilo incluyen aldehídos, cetonas, ácidos carboxílicos, amidas, ésteres, anhídridos, etc.

El término "acilo" se refiere a un grupo carbonilo que está ligado a través de su átomo de carbono a un hidrógeno (es decir, formilo), un grupo alifático (alquilo  $C_1-C_6$ , alquenilo  $C_1-C_6$ , alquinilo  $C_1-C_6$ , p. ej. acetilo), un grupo cicloalquilo (cicloalquilo  $C_3-C_8$ ), un grupo heterocíclico (heterocicloalquilo  $C_3-C_8$  y heteroarilo  $C_5-C_6$ ) y un grupo aromático (arilo  $C_6$ , p. ej., benzoilo). Los grupos acilo pueden ser grupos acilo no sustituidos o sustituidos (p. ej. saliciloilo).

Se entenderá que "sustitución" o "sustituido con" incluye la condición implícita de que tal sustitución esté según la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que el sustituyente dé como resultado un compuesto estable, p. ej., que no sufra espontáneamente una transformación tal como mediante trasposición, ciclación, eliminación, etc. Según se usa en la presente memoria, el término "sustituido" pretende incluir todos los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más. El término "sustituido", cuando está asociado con cualquiera de los grupos precedentes, se refiere a un grupo sustituido en una o más posiciones con sustituyentes tales como acilo, amino (incluyendo amino simple, mono y dialquilamino, mono y diarilamino, y alquilarilamino), acilamino (incluyendo carbamoilo y ureído), alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcóxicarboniloxi, alcóxicarbonilo, carboxi, carboxilato, aminocarbonilo, mono y dialquilaminocarbonilo, ciano, azido, halógeno, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, tio, alquiltio, ariltio, alquiltiocarbonilo, tiocarboxilato, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, alcoxi inferior, ariloxi, ariloxicarboniloxi, benciloxi, bencilo, sulfínilo, alquilsulfínilo, sulfonilo, sulfato, sulfonato, sulfonamida, fosfato, fosfonato, fosfinato, oxo, guanidina, imino y formilo. Cualquiera de los sustituyentes anteriores puede estar sustituido adicionalmente si es permisible, p. ej. si el grupo contiene un grupo alquilo, un grupo arilo u otro.

El término "solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto de esta invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye el enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento, por ejemplo cuando una o más moléculas de disolvente estén incorporadas en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como aislables. Solvatos ejemplares incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y hemietanolatos.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto significa una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable. Son deseables sales de un compuesto que retengan o mejoren la eficacia y las propiedades biológicas de los ácidos y bases libres del compuesto originario según se define en la presente memoria o que se beneficien de una funcionalidad intrínsecamente básica, ácida o cargada sobre la molécula y que no sea biológicamente o de otro modo no deseable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables también se describen, por ejemplo, en Berge et al., "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66, 1-19 (1977). Tales sales incluyen:

(1) sales por adición de ácido, formadas sobre una funcionalidad básica o cargada positivamente, mediante la adición de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido fosfórico y agentes que forman carbonato; o formadas con ácidos orgánicos tales como

ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido pivalico, ácido t-butilacético, ácido  $\beta$ -hidroxibutírico, ácido valérico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido ciclohexilaminosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido sulfanílico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido laurilsulfónico, ácido laurilsulfúrico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido láurico, ácido embónico (pamoico), ácido palmitico, ácido pantoténico, ácido lactobiónico, ácido algínico, ácido galactárico, ácido galacturónico, ácido glucónico, ácido glucoheptónico, ácido glutámico, ácido naftoico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido ascórbico, ácido esteárico y ácido mucónico;

(2) sales por adición de base, formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto originario se reemplaza bien por un ion metálico, incluyendo un ion de metal alcalino (p. ej. litio, sodio, potasio), un ion alcalinotérreo (p. ej. magnesio, calcio, bario), u otros iones metálicos tales como aluminio, cinc y hierro; o coordinados con una base orgánica tal como amoniaco, etilamina, dietilamina, etilendiamina, N,N'-dibenciletidiamina, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, piperacina, cloroprocaína, procaína, colina y lisina.

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden sintetizar a partir del agente originario que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos agentes con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Las sales se pueden preparar in situ, durante el aislamiento o la purificación final del agente o haciendo reaccionar separadamente un compuesto de la invención purificado en su forma de ácido o base libre con la base o el ácido correspondiente deseado, y aislando la sal así formada. El término "sales farmacéuticamente aceptables" también incluye compuestos de iones híbridos que contienen un grupo catiónico enlazado covalentemente a un grupo aniónico, ya que son "sales internas".

Todas las formas de ácido, sal, base y otras iónicas y no iónicas de los compuestos descritos se incluyen como compuestos de la invención. Por ejemplo, si un compuesto se muestra como un ácido en la presente memoria, también se incluyen las formas salinas del compuesto. Asimismo, si un compuesto se muestra como una sal, también se incluyen las formas ácida y/o básica.

"Abeta", "A $\beta$ " o "B-amiloide" se define como cualquier péptido resultante de la escisión mediada por beta-secretasa de proteína precursora de beta-amiloide (APP, por sus siglas en inglés), incluyendo, por ejemplo, péptidos de 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43 aminoácidos, y que se extienden desde el sitio de escisión de beta-secretasa hasta los aminoácidos 37, 38, 39, 40, 41, 42 o 43. También incluye especies truncadas N-terminales de los péptidos anteriores, tales como las formas piroglutámicas pE3-40, pE3-42, pE3-43, pE11-42 y pE11-43. Para comodidad de la nomenclatura, "A $\beta$ <sub>1-42</sub>" se puede denominar en la presente memoria "A $\beta$ (1-42)" o simplemente "A $\beta$ <sub>42</sub>" (y lo mismo para cualesquiera otros péptidos amiloides analizados en la presente memoria). Según se usa en la presente memoria, los términos "Abeta", "A $\beta$ ", "B-amiloide", "amiloide-B" son sinónimos que se refieren colectivamente a especies peptídicas truncadas y no truncadas de la secuencia entre los sitios de escisión  $\beta$  y  $\gamma$  de la APP.

El término "enfermedad por amiloide- $\beta$ " o "enfermedad relacionada con amiloide- $\beta$ " se puede usar para el deterioro cognitivo leve; la demencia vascular; la enfermedad de Alzheimer temprana; la enfermedad de Alzheimer, incluyendo enfermedad de Alzheimer esporádica (no hereditaria) y enfermedad de Alzheimer familiar (hereditaria); el debilitamiento cognitivo relacionado con la edad; la angiopatía amiloide cerebral ("CAA", por sus siglas en inglés); la hemorragia cerebral hereditaria; la demencia senil; el síndrome de Down; la miositis por cuerpos de inclusión ("IBM", por sus siglas en inglés); o la degeneración macular relacionada con la edad ("ARMD", por sus siglas en inglés), el deterioro cognitivo leve ("MCI", por sus siglas en inglés), la angiopatía amiloide cerebral ("CAA"), la degeneración macular relacionada con la edad (ARMD).

"AUC" es el área bajo una curva que representa la concentración de un compuesto en una muestra biológica de un sujeto como una función del tiempo después de la administración del compuesto al sujeto. Ejemplos de muestras biológicas incluyen fluidos biológicos tales como plasma y sangre, u homogenados de órganos tales como homogenados de cerebro o hígado. El AUC se puede determinar midiendo la concentración de un compuesto en una muestra biológica tal como el plasma, la sangre o un homogenado de cerebro usando métodos tales como cromatografía de líquidos-espectrometría de masas en tándem (LC/MS/MS), a diversos intervalos de tiempo, y calculando el área bajo la curva de concentración frente al tiempo. Métodos adecuados para calcular el AUC a partir de una curva de concentración frente al tiempo son muy conocidos en la especialidad. Como pertinente para la presente divulgación, un AUC para 3APS se puede determinar midiendo la concentración de 3APS en el plasma, la sangre o el homogenado de cerebro de un sujeto después de la administración bucal de un compuesto de las Fórmulas (I), (I-A), (I-C), (I-D), (I-E), (I-P), (I-P2), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XII-A) al sujeto. A menos que se apunte otra cosa en la presente memoria; AUC significa AUC<sub>0- $\infty$</sub> , como se define adicionalmente en el Ejemplo 4.

"Biodisponibilidad" se refiere a la velocidad y la cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un sujeto después de la administración del fármaco o profármaco del mismo al paciente y se puede determinar evaluando,

por ejemplo, el perfil de concentración frente al tiempo en plasma o sangre para el fármaco. Parámetros útiles para caracterizar una curva de concentración frente al tiempo en plasma o sangre incluyen el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés), el tiempo hasta la concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ) y la concentración de fármaco máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ). La biodisponibilidad se expresa a menudo como  $F(\%)$  que se refiere a la relación en porcentaje del AUC del compuesto para un modo de administración específico (p. ej. oralmente) con respecto al AUC del compuesto después de una administración IV.

"Bioequivalencia" se refiere a la equivalencia de la velocidad y el grado de absorción de un fármaco después de la administración de dosis iguales del fármaco o profármaco a un paciente. Según se usa en la presente memoria, dos perfiles de concentración en plasma o sangre son bioequivalentes si el intervalo de confianza de 90% para la relación de la respuesta media de los dos perfiles está dentro de los límites de 0,8 y 1,25. La respuesta media incluye al menos uno de los parámetros característicos de un perfil tales como  $C_{m\acute{a}x}$ ,  $T_{m\acute{a}x}$  y AUC.

" $C_{m\acute{a}x}$ " es la concentración máxima de un fármaco en la muestra biológica de un sujeto después de la administración de una dosis del fármaco o profármaco al sujeto.

" $T_{m\acute{a}x}$ " es el tiempo hasta la concentración máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de un fármaco en la muestra biológica de un sujeto después de la administración de una dosis del fármaco o profármaco al sujeto.

Según se usa en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis del compuesto, con la administración de dosis simples o múltiples al paciente, que proporciona el efecto deseado en el paciente bajo diagnóstico o tratamiento. Una cantidad eficaz puede ser determinada fácilmente por la persona que establece el diagnóstico, como un experto en la especialidad, mediante el uso de técnicas conocidas y observando resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Al determinar la cantidad o dosis eficaz del compuesto administrado, un número de factores es considerado por la persona a cargo de establecer el diagnóstico, incluyendo: la talla, la edad y la salud general del sujeto; la enfermedad específica implicada; el grado de o la implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias pertinentes.

Según se usa en la presente memoria, el término "biodistribución terapéutica de 3APS" se refiere a uno o más parámetros farmacocinéticos de 3APS que afectan a la actividad terapéutica del 3APS. Ejemplos de tales parámetros farmacocinéticos (PK, del inglés) incluyen: biodisponibilidad de 3APS, AUC de 3APS, niveles cerebrales de 3APS, niveles en CSF de 3APS,  $C_{m\acute{a}x}$  de 3APS,  $T_{m\acute{a}x}$  de 3APS y/o bioabsorción de 3APS, etc.

Según se usa en la presente memoria, los términos "eficacia terapéutica de 3APS incrementada (o términos similares, p. ej., incrementar, incremento en, etc.)" y "eficacia terapéutica de 3APS mejorada (o términos similares, p. ej., mejorar, mejora, etc.)" se refieren a una eficacia incrementada de 3APS según se mide, p. ej., mediante uno o más parámetros listados bajo "biodistribución terapéutica de 3APS" anteriormente, p. ej., en 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 125%, etc., o incluso más, p. ej., 2 o 4 veces, o incluso más, cuando se administra a un sujeto, p. ej., un animal o ser humano, incremento que es con respecto a la misma dosis molar equivalente de 3APS administrada bucalmente en solución acuosa. Preferiblemente, tales incrementos en % se consiguen también con respecto a 3APS administrado bucalmente en la formulación de la Tabla 3 del documento USSN 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005. La eficacia también se puede medir, por ejemplo, por el efecto sobre las características de una enfermedad tal como la enfermedad de Alzheimer, p. ej., por la reducción de placas o carga de  $A\beta$  en el cerebro, o por una mejora en manifestaciones seleccionadas de la enfermedad, p. ej., pérdida de memoria, capacidad cognitiva, razonamiento, juicio, orientación, etc. Véase el documento USSN 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005, para detalles sobre cómo medir los efectos sobre las características de tales enfermedades.

El término "aminoración del metabolismo de 3APS" (o términos relacionados como reducción, aminorar, descender, reducir, descendido, etc.) se refiere a rebajar el grado o la cantidad de metabolismo de primer paso de 3APS en el tracto GI o el hígado (administrándolo a un sujeto no bucalmente o en particular formulaciones bucales o en la forma de un profármaco) en, p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o incluso 100%, rebaja que es con respecto al grado o la cantidad de metabolismo de 3APS que se produce cuando la misma dosis molar equivalente de 3APS se administra bucalmente en solución acuosa. Preferiblemente, tales rebajas en % se consiguen también con respecto a 3APS administrado bucalmente en la formulación de la Tabla 3 del documento USSN 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005.

El término "reducción de los efectos secundarios del 3APS" se refiere a rebajar la cantidad de o la gravedad de uno o más efectos secundarios del 3APS en, p. ej., 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99% o incluso 100%, rebaja que es con respecto a la cantidad de o la gravedad de un efecto secundario del 3APS que se presenta cuando la misma dosis molar equivalente de 3APS se administra bucalmente en solución acuosa. Preferiblemente, tales rebajas en % se consiguen también con respecto a 3APS administrado bucalmente en las formulaciones de la Tabla 3 del documento USSN 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005.

Más generalmente, los términos aminoración, etc., incremento, etc., se refieren en el contexto de la presente memoria

a los cambios de porcentaje, p. ej., en 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 125%, etc., o incluso más, p. ej., 2 o 4 veces, o incluso más.

5 Los datos farmacocinéticos del documento USSN 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005, , incluyendo los datos para el ejemplo 1 y de la Tabla 3, por ejemplo, se usan para formar una base comparativa para los efectos conseguidos por la presente invención.

10 Cuando se hace referencia a que se produce "SAPS" (p. ej., se libera de una formulación o profármaco), se incluyen todas las formas de 3APS, p. ej., sus solvatos, sus formas iónicamente disociadas, sus formas cargadas, etc.

15 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a fármacos, medicamentos, ingredientes inertes, etc., que describe el término, adecuados para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, incompatibilidad, inestabilidad, irritación y respuesta alérgica excesivas, según una relación beneficio/riesgo razonable. Preferiblemente, se refiere a un compuesto o una composición que está aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o listado en la Farmacopea de EE. UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para el uso en animales y más particularmente en seres humanos.

20 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra un compuesto.

"Composición farmacéutica" se refiere a al menos un compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, con el que el compuesto se administra a un paciente.

25 "Prevenir" o "prevención" se pretende referir al menos a la reducción de la probabilidad del riesgo de (o la propensión a) adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos unos de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta o presenta todavía síntomas de la enfermedad).

30 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a al menos mejorar una enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de sus síntomas clínicos). En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede ser discernible o no por el paciente. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o el trastorno, bien físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma discernible), bien fisiológicamente (p. ej., estabilización de un parámetro físico) o bien ambas. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retardar el comienzo de la enfermedad o el trastorno. El término "tratar" se refiere a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o la mejora de una lesión, patología o afección, incluyendo cualquier parámetro objetivo o subjetivo tal como el alivio; la remisión; la disminución de síntomas o hacer la lesión, la patología o la afección más tolerable para el sujeto; la moderación en la velocidad de degeneración o empeoramiento; hacer menos debilitante el punto final de degeneración; mejorar el estado físico o mental de un sujeto; o, en algunas situaciones, prevenir el comienzo de la demencia. El tratamiento o la mejoría de los síntomas se puede basar en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de un examen físico, una evaluación psiquiátrica o una prueba de capacidad cognitiva tal como CDR, MMSE, DAD, ADAS-Cog u otra prueba conocida en la especialidad. Por ejemplo, los métodos de la invención tratan satisfactoriamente la demencia de un sujeto moderando la velocidad de o aminorando el grado de empeoramiento cognitivo.

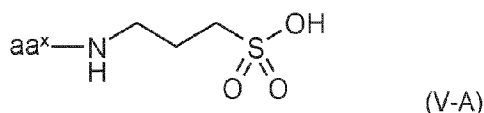
45 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar o prevenir una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento o prevención de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso, etc., del paciente que tiene la enfermedad que se va a tratar o prevenir.

50 II. Compuestos de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones para suministrar a un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, ácido 3-amino-1-propanosulfónico, o sus sales, también denominado en la presente memoria 3APS. La invención abarca compuestos que darán o generarán 3APS, bien in vitro o bien in vivo.

Los compuesto de ls invención son profármacos que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano.según.

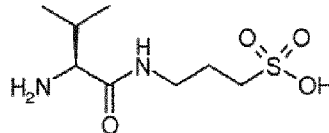
60 La presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (V-A), y sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables:



en donde aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, prolina, lisina, leucina, metionina, D-metionina, serina, alanina, D-alanina, glicina, isoleucina, histidina, ácido aminoisobutírico, fenilglicina, triptófano, tirosina, O-bencilserina, O-bencilglutamina y ácido γ-aminobutírico; y en donde uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por deuterio.

En realizaciones preferidas, aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido seleccionado entre valina, lisina, metionina, serina y O-bencilserina.

En algunas realizaciones, el compuesto es



en donde uno o más átomos de hidrógenos se remplazan por deuterio

También se describe en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula I:



así como sus sales farmacéuticamente aceptables, metabolitos y solvatos donde:

B es un resto modulador farmacocinético, que opcionalmente está enlazado a A directamente o;

indirectamente a través de un grupo de enlace adicional L (B está unido de forma covalente pero dissociable a 3APS, cuyo enlace se escindirá una vez en la sangre, el plasma u otro tejido específico, por ejemplo, el cerebro, liberando así 3APS);

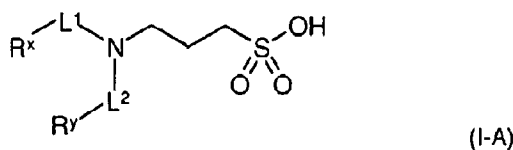
A es un resto de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (es decir, 3APS enlazado a L-B); y

L es una unión escindible para acoplar covalentemente y dissociablemente B a A (preferiblemente y típicamente a través del grupo NH<sub>2</sub>) o está ausente, en donde L puede ser un enlace directo o una estructura química adicional que proporcione una unión escindible.

Restos moduladores farmacocinéticos (p. ej. restos B) incluyen restos aminoácido o péptido, restos carbamato, restos amida que no es de aminoácido, restos derivados de carbohidrato y análogos tales como restos derivados de inositol, N-hidroxi y sus derivados (p. ej., en los que H en el OH se reemplaza por un grupo protector de OH). B también puede comprender una molécula de 3APS doblemente protegida cíclica y precursores (p. ej., en los que un resto conecta el NH<sub>2</sub> y el SO<sub>3</sub>H del 3APS, p. ej., ácidos sulfínicos, tioles, sulfuros, disulfuros, etc.) y sus combinaciones. Más generalmente, los restos B incluyen grupos protectores de N. B también puede ser la propia molécula de 3APS (véase dímeros géminis).

Uniones L serán cualesquiera que se escindan como se describe en la presente memoria, p. ej., mediante enzimas mencionadas en la presente memoria u otras de la sangre, el plasma y/o las células cerebrales, in vitro o in vivo. Las uniones comprenderán generalmente un enlace que se sabe que es escindible tal como, un enlace peptídico, de amida, éster, sulfuro, disulfuro, carboxamato, urea, -N-O-, etc., y otros como los mostrados, por ejemplo, en las estructuras divulgadas en la presente memoria, todos los cuales son en general aplicables como uniones, L, en compuestos en general. La capacidad de escisión real del conector se puede evaluar in vitro y/o in vivo usando pruebas y ensayos basados hidrolíticamente, enzimáticamente (p. ej. peptidasa, esterasa) o metabólicamente muy conocidos en la especialidad. La solicitud PCT internacional WO 91/14434, las solicitudes publicadas US 2005/0096317, US 2006/0046967 y la solicitud provisional US 60/xxx.xxx presentadas simultáneamente con la presente describen una variedad de conectores que pueden ser útiles.

También se describe (pero no según la invención) la Fórmula I-A (y sus sales, ésteres y solvatos)



en donde,

R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno y un grupo protector, en donde R<sup>x</sup> y R<sup>y</sup> no son ambos

hidrógeno; y

L<sup>1</sup> y L<sup>2</sup> son cada uno una unión escindible; en donde cuando R<sup>x</sup> es H, L<sup>1</sup> está ausente, y cuando R<sup>y</sup> es H, entonces L<sup>2</sup> está ausente.

El término "grupo protector" se refiere a un grupo que inhibe y reduce el metabolismo del grupo amino del 3APS. Ejemplos de grupos protectores incluyen, sin limitación, un residuo de aminoácido, un carbamato, una amida que no es de aminoácido, un residuo derivado de carbohidrato, un residuo derivado de N-hidroxi y un grupo protector doble cíclico.

Los compuestos de la invención presentan numerosas propiedades ventajosas. Por ejemplo, el profármaco que puede evitar el metabolismo de primer paso por el hígado y/o el tracto digestivo (p. ej. canal alimentario, estómago o intestino) que está asociado con la administración de 3APS, de por sí, incrementado de ese modo la biodistribución y/o la biodisponibilidad de 3APS en comparación con una administración de un equivalente molar de 3APS. Evitar el metabolismo de primer paso hepático modifica, mejora o incrementa parámetros farmacocinéticos del 3APS tales como el AUC, la C<sub>máx</sub> y/o la T<sub>máx</sub> del 3APS. El profármaco que puede presentar una absorción incrementada por el tracto gastrointestinal, en comparación con la administración de un equivalente molar de 3APS de por sí. El profármaco puede proporcionar una liberación lenta de 3APS a lo largo del tiempo. El profármaco puede incrementar los niveles cerebrales de 3APS cuando se compara con la administración de un equivalente molar de 3APS de por sí. El profármaco puede disminuir efectos secundarios comunes asociados con el 3APS de por sí. Por ejemplo, el profármaco puede presentar una mejor tolerancia gastrointestinal que el 3APS.

Los compuestos y/o las composiciones de la invención pueden conseguir uno o más de los siguientes beneficios: (1) reducir la dosis molar de 3APS administrada a un paciente (p. ej. debido a una absorción aumentada en comparación con el 3APS o debido a una reducción en el metabolismo de primer paso del 3APS); (2) evitar efectos secundarios comunes tales como la irritación gastrointestinal asociada con una administración bucal de 3APS; (3) aumentar la penetración de 3APS a través de la BBB; (4) reducir los efectos secundarios asociados con el 3APS (p. ej. disminuyendo los problemas gastrointestinales o incrementando la cantidad relativa de 3APS que alcanza el cerebro); (5) incrementar la concentración o los niveles de 3APS en tejidos o fluidos deseados (p. ej. cerebro, CSF). Otros beneficios serán evidentes para los expertos en la especialidad.

La invención trata tanto de formas salinas como de formas de ácido/base de los compuestos de la invención. Por ejemplo, la invención trata no solo de las formas salinas particulares de los compuestos mostrados en la presente memoria como sales, sino que la invención también incluye otras sales farmacéuticamente aceptables y la forma de ácido y/o base del compuesto. La invención también trata de formas salinas de los compuestos mostrados en la presente memoria. Compuestos de la invención también se muestran en la Tabla 1 (compuestos A2 to A20 cuando uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio) y compuestos adicionales que no están según la presente divulgación (no según la invención) se muestran en la Tabla 1 (compuestos A1 y A21 a A35), la Tabla 2, la Tabla 3, la Tabla 4 y la Tabla 4B posteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden presentar polimorfismo. Se pueden preparar polimorfos de compuestos según esta invención mediante cristalización bajo diferentes condiciones. Por ejemplo, usando diferentes disolventes o diferentes mezclas de disolventes para la recristalización; cristalización a diferentes temperaturas; diversos modos de enfriamiento que varían de enfriamiento muy rápido a muy lento durante la cristalización. También se pueden obtener polimorfos calentando o fundiendo un profármaco seguido por enfriamiento gradual o rápido. La presencia de polimorfos se puede determinar mediante espectroscopía de NMR con sonda sólida, espectroscopía IR, calorimetría de barrido diferencial, difracción de rayos X del polvo u otras de tales técnicas.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en la forma de un solvato, por ejemplo, hidrato, etanolato, n-propanolato, iso-propanolato, 1-butanolato, 2-butanolato y solvatos de otros disolventes fisiológicamente aceptables, tales como los disolventes de Clase 3 descritos en the International Conference on Harmonization (ICH), Guidance for Industry, Q3C Impurities: Residual Solvents (1997). La presente invención incluye cada solvato y sus mezclas.

El resto de aminoácido de los compuestos según la invención se puede escindir antes de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, dentro del estómago o la luz intestinal) y/o después de la absorción por el tracto gastrointestinal (por ejemplo, en tejido intestinal, sangre, hígado), u otro tejido adecuado de un mamífero. De manera similar, en los compuestos profármaco descritos en el presente documento que no están según la invención, el resto peptídico, el resto carbamato, el resto de amida que no es de aminoácido, el resto derivado de carbohidrato y análogos tales como derivados de inositol, el resto N-hidroxi y derivados, o cualquier otro resto modulador farmacocinético, incluyendo 3APS protegido doblemente cíclico y precursores (p. ej. ácido sulfínicos, tiol, sulfuro, disulfuro, etc.), se pueden escindir antes de la absorción por el tracto gastrointestinal y/o después de la absorción por el tracto gastrointestinal. El 3APS puede permanecer ligado covalentemente al resto modulador farmacocinético durante el tránsito a través de la barrera mucosa intestinal para proporcionar protección frente al metabolismo presistémico. Los restos moduladores farmacocinéticos según la invención esencialmente no se metabolizan hasta el correspondiente 3APS dentro de las células del intestino o el hígado (p. ej. enterocitos, hepatocitos), pero pueden generar la molécula

de 3APS originaria una vez dentro de la circulación sistémica. Al menos algo del profármaco administrado puede generar el correspondiente 3APS sólo una vez en el cerebro, es decir después de que haya pasado la barrera hematoencefálica (BBB, por sus siglas en inglés). La escisión del resto modulador farmacocinético de profármacos después de la absorción por el tracto gastrointestinal puede permitir que estos profármacos sean absorbidos en la circulación sistémica bien mediante transporte activo, bien difusión pasiva o bien una combinación de procesos tanto activos como pasivos. Según esto, la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica puede ser capaz de mantener una concentración terapéuticamente eficaz de 3APS en el plasma o la sangre de un paciente durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 1 hora, durante al menos 2 horas, durante al menos 3 horas, 4 horas, durante al menos aproximadamente 8 horas, durante un período de al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas, o al menos aproximadamente 24 horas después de que se administre bucalmente al paciente la composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica que comprende un compuesto correspondiente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición, formulación o forma de dosificación farmacéutica puede ser capaz de aumentar el  $T_{máx}$  de 3APS en al menos 2 veces, o en al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 veces o más.

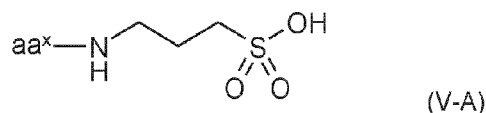
El resto modulador farmacocinético de ciertos compuestos descritos en el presente documento se puede escindir químicamente y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, la luz intestinal, el tejido intestinal, la sangre, el hígado, el cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero pueden escindir enzimáticamente el resto de aminoácido o peptídico del compuesto. Si el resto modulador farmacocinético se escinde después de la absorción por el tracto gastrointestinal, ciertos de los compuestos según la invención pueden tener la oportunidad de ser absorbidos a la circulación sistémica desde el intestino grueso. El resto modulador farmacocinético se escinde después de la absorción por el tracto gastrointestinal o después de cruzar la BBB.

Aunque la teoría de funcionamiento se analiza en la presente memoria, para estructuras de compuesto específicas, incluyendo todas las fórmulas estructurales genéricas y los nombres específicos de los compuestos, la invención no se limita a ninguna de tales teorías a menos que se indique específicamente otra cosa. Así, todos los usos de todos los nuevos compuestos están abarcados por la invención, independientemente del mecanismo o la teoría de funcionamiento.

#### II-A. Profármacos de aminoácido

Los compuestos de la invención son profármacos de aminoácido según la reivindicación 1 que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano. Los profármacos preferidos están compuestos por un residuo de aminoácido unido al grupo amina del 3APS a través de un enlace amida. El residuo de aminoácido se puede escindir in vivo mediante enzimas tales como peptidasas, o mediante cualesquiera otros mecanismos, para liberar el grupo amina del 3APS.

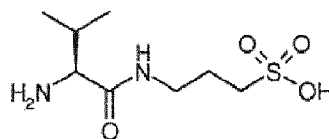
Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (V-A), y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde  $\text{aa}^x$  es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, prolina, lisina, leucina, metionina, D-metionina, serina, alanina, D-alanina, glicina, isoleucina, histidina, ácido aminoisobutírico, fenilglicina, triptófano, tirosina, O-bencilserina, O-bencilglutamina y ácido  $\gamma$ -aminobutírico; y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan por deuterio.

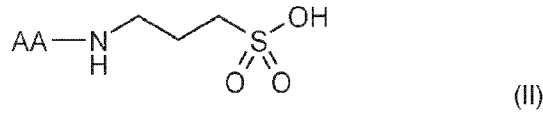
En realizaciones preferidas,  $\text{aa}^x$  es un residuo de aminoácido seleccionado entre valina, lisina, metionina, serina y O-bencilserina.

En algunas realizaciones, el compuesto es



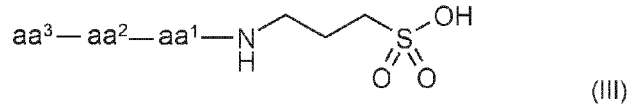
en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por deuterio

También se describe en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula (II), y a sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



en donde AA es un residuo de aminoácido natural o artificial o un péptido que comprende 2, 3 o más residuos de aminoácido naturales o artificiales.

5 También se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula (III) y a una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos:

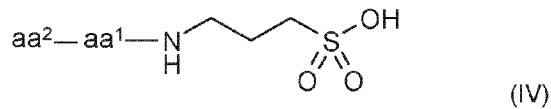


10 en donde:

aa<sup>1</sup> es un residuo de aminoácido natural o artificial;

15 aa<sup>2</sup> y aa<sup>3</sup> son cada uno independientemente un residuo de aminoácido natural o artificial o están ausentes.

También se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula (IV) y a sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:

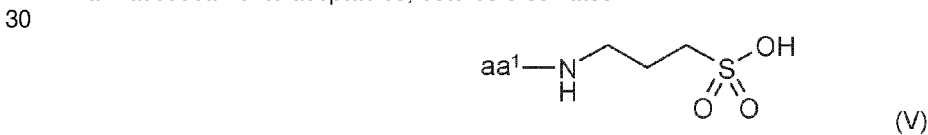


20 en donde:

25 aa<sup>1</sup> es un residuo de aminoácido natural o artificial;

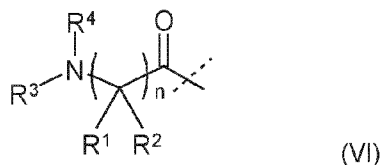
aa<sup>2</sup> es un residuo de aminoácido natural o artificial, o está ausente.

También se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula (V), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



en donde aa<sup>1</sup> es un residuo de aminoácido natural o artificial.

35 el residuo de aminoácido puede estar acoplado a través de una terminación ácido (acoplada a C). El residuo de aminoácido puede ser un residuo de aminoácido natural, o una de sus sales o ésteres. El residuo de aminoácido puede ser un residuo de aminoácido artificial, o una de sus sales o ésteres. En algunos ejemplos, el residuo de aminoácido no es fenilalanina, p. ej., en el caso en el que un solo aminoácido esté ligado al átomo de N, pero también en cualquier otro caso. Los residuos de aminoácido naturales o artificiales en la Fórmula II, Fórmula III, Fórmula IV, 40 Fórmula V o la Fórmula V-A están opcionalmente representados por la Fórmula (VI):



en donde:

45 Cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en H y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, NH, (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

50

R<sup>3</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y C(O)(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>); o R<sup>3</sup> es un enlace entre dos residuos de aminoácidos, cuando al menos dos residuos de aminoácidos están presentes;

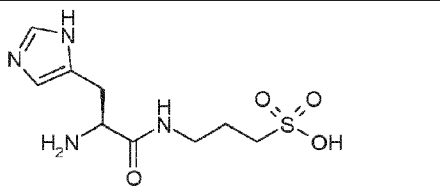
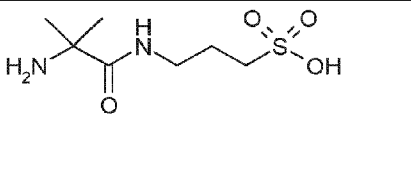
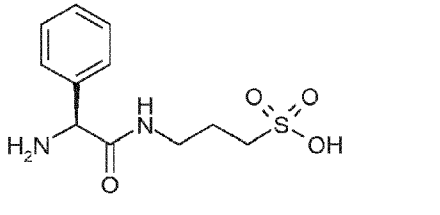
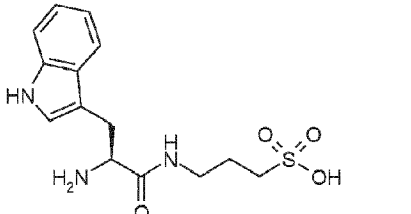
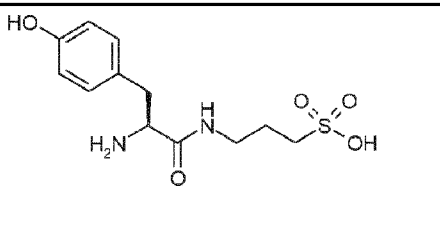
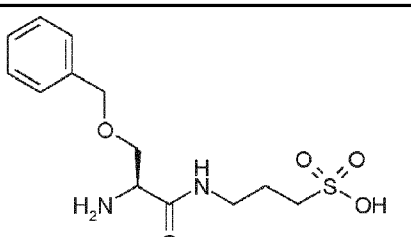
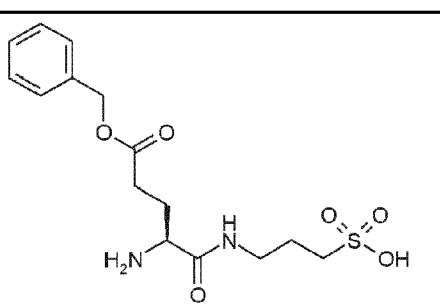
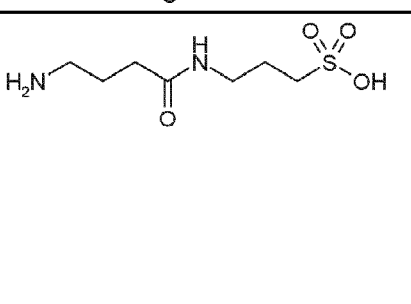
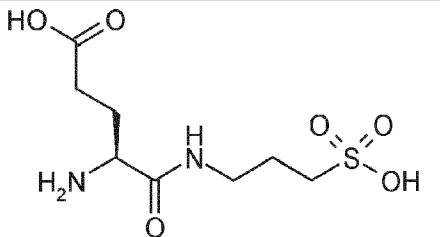
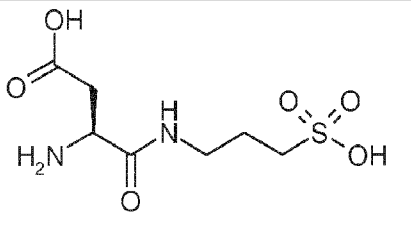
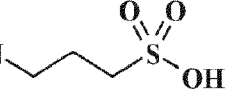
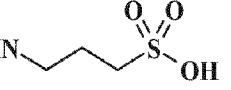
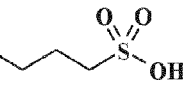
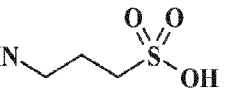
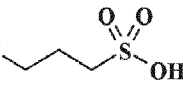
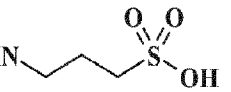
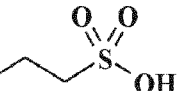
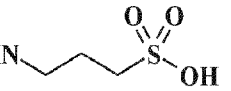
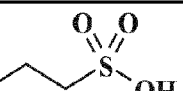
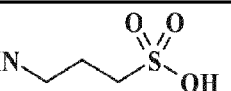
5 R<sup>4</sup> se selecciona del grupo que consiste en H y un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>; o R<sup>1</sup> y R<sup>4</sup> se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno adyacentes para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>; y

10 n es 1, 2 o 3, o un número mayor.

En algunos ejemplos de Fórmula VI, R<sup>2</sup> es H y todos los otros grupos sen como se describen previamente. En algunos ejemplos de Fórmula VI, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H y todos los otros grupos son como se divulga previamente. En algunos ejemplos de Fórmula VI, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H, entonces R<sup>1</sup> no es un alquilo C<sub>1</sub> sustituido con arilo. En algunos ejemplos de Fórmula VI, cuando R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H, entonces R<sup>1</sup> no es un grupo -CH<sub>2</sub>fenilo. En algunos ejemplos de Fórmula VI, cuando R<sup>2</sup> es H y R<sup>3</sup> es H o un enlace, entonces R<sup>1</sup> no es un grupo -CH<sub>2</sub>fenilo. En algunos ejemplos de Fórmula V, con la condición de que aa<sup>1</sup> no sea una fenilalanina. En algunos compuestos de Fórmula IV, aa<sup>1</sup> y aa<sup>2</sup> no sean ambos D-fenilalanina. En algunos compuestos de Fórmula IV, aa<sup>1</sup> y aa<sup>2</sup> no sean ambos L-fenilalanina. En algunos compuestos de Fórmula IV, cuando uno de aa<sup>1</sup> y aa<sup>2</sup> sea D-fenilalanina, entonces el otro no sea D-fenilalanina o D-tirosina. En algunos compuestos de Fórmula IV, cuando uno de aa<sup>1</sup> y aa<sup>2</sup> sea L-fenilalanina, entonces el otro no sea D-fenilalanina o L o D-tirosina.

Tabla 1: Profármacos de aminoácido ejemplares (no según la invención)

ID	Estructura	ID	Estructura
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
A7		A8	
A9		A10	
A11		A12	

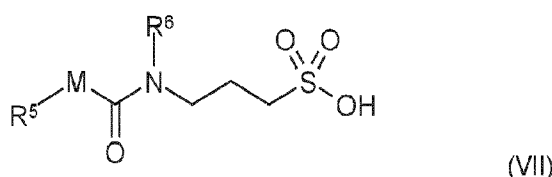
ID	Estructura	ID	Estructura
A13		A14	
A15		A16	
A17		A18	
A19		A20	
A21		A22	
A23	Ser—Val—HN— 	A24	Ala—Leu—HN— 
A25	Ser—Lys—Leu—HN— 	A26	Lys—Leu—HN— 
A27	Gly—Pro—Glu—HN— 	A28	Val—Val—HN— 
A29	Met—Val—HN— 	A30	Met—Ala—HN— 
A31	Ala—Ala—HN— 	A32	Gly—Gly—HN— 

ID	Estructura	ID	Estructura
A33		A34	
A35			

Profármacos de aminoácido preferidos son los compuestos A2, A4, A6, A7 y A18 (que se describen anteriormente), y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

5 II-B. Profármacos de carbamato, amida que no es de aminoácido y relacionados (no según la invención)

También se describe en el presente documento un compuesto de Fórmula (VII), y a sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



10 en donde,

15 R<sup>5</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>);

20 R<sup>6</sup> es un hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> y C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido;

M se selecciona del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno (NH o N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)) o está ausente.

25 La descripción trata no solo de las formas salinas particulares de los compuestos mostrados en el presente documento como sales, sino que también incluye otras sales farmacéuticamente aceptables y la forma de ácido y/o base del compuesto.

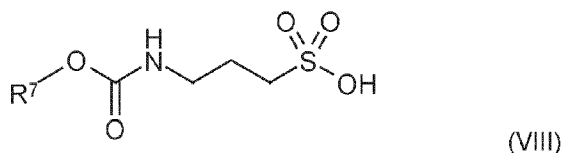
30 En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando M está ausente y R<sup>6</sup> es H, entonces R<sup>5</sup> es distinto de 1-(4-isobutilfenil)etilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M es NH o está ausente, entonces R<sup>5</sup> es distinto de 1-(4-isobutilfenil)etilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M es NH, entonces R<sup>5</sup> es distinto de bencilo, difenilmetilo, hexilo, dodecilo, adamantilo y t-butilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M es NH, entonces R<sup>5</sup> es distinto de hidrógeno, 1,4-dihidro-5,6-dimetil-4-oxo-2-pirimidinilo y 5-etiloxicarbonil-1-pentilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando M es NH y R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido o no sustituido, entonces el heterocicloalquilo es distinto de bencimidazol-2-ona, tetrahydro-2,4,6-trioxo-1,3,5-triacina, 2,4-dioxo-1-imidazolidina, 2,4-dioxo-(di o tetrahydro)-benzo[g]pteridina, 4,10-dihidro-10-metil-2,4-dioxopirimido[4,5b]quinolina, 2-oxo-1-imidazolidinilo y 3,4-dihidro-2,4-dioxo-1(2H)pirimidina. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando M es NH, entonces R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> no se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3-12</sub> sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M es O, entonces R<sup>5</sup> es distinto de t-butilo y bencilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M es O, entonces R<sup>5</sup> es distinto de i-butilo y 9H-fluoren-9-ilmetilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M está ausente, entonces R<sup>5</sup> es distinto de bencilo, fenilo, 3-piridinilo, 3-N-metilpiridinilo, metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, pentafluorofenilo y t-butilo. En algunos compuestos de Fórmula VII, cuando R<sup>6</sup> es H y M está ausente, entonces R<sup>5</sup> es distinto de n-butilo, i-butilo, n-propilo, i-propilo, vinilo, 2-propenilo, 2-(1-dodecenilo), 2-(1-dodecenilo), 1-(8-undecenilo), octilo, decilo, undecilo, tridecilo, pentadecilo, heptadecilo, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), 5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2-benzofuranilo), 4-nitrofenilo y 3-fenoxifenilo.

a) Profármacos de carbamato (no según la invención)

50 En el presente documento (pero no según la invención), los profármacos de carbamato que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano. Profármacos pueden comprender un residuo oxicarbonilo (-OC(O)-) unido al grupo amina del 3APS a través de un enlace carbamato (-OC(O)-NH-). El residuo de amina se puede escindir in vivo

mediante enzimas o mediante cualesquiera otros mecanismos, incluyendo la hidrólisis, para liberar el grupo amina del 3APS. Los profármacos de carbamato que pueden dar o generar 3APS una vez administrados a un ser humano.

5 Más particularmente, se describen en el presente documento (pero no se acuerdo con la presente invención) un compuesto de Fórmula (VIII), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



en donde,

10 R<sup>7</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, arilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>, heteroarilalquilo C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> y sus combinaciones.

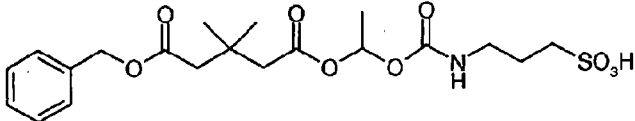
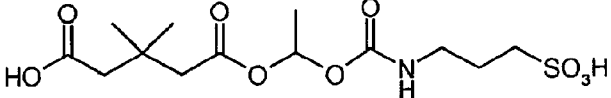
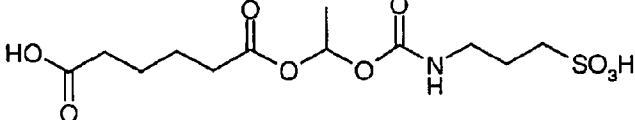
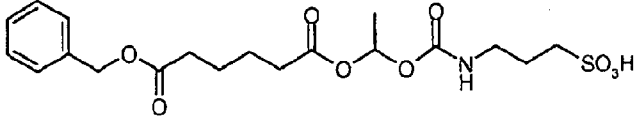
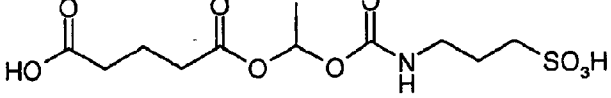
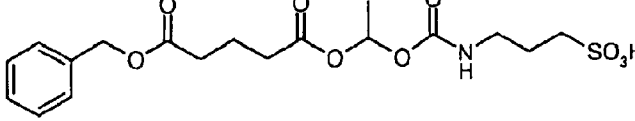
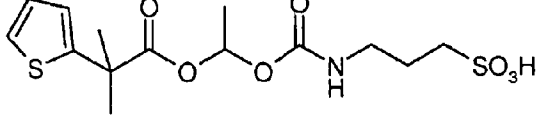
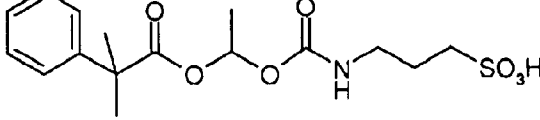
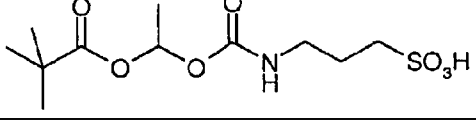
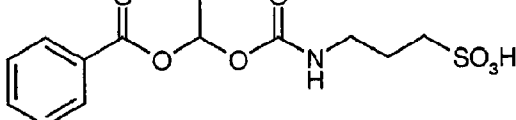
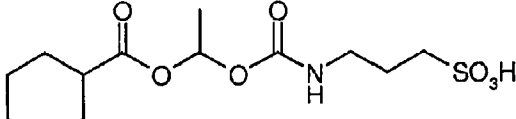
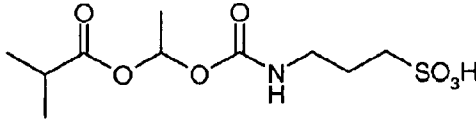
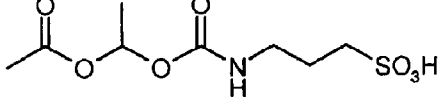
15 En algunos compuestos de Fórmula (VIII), la definición de R<sup>7</sup> es un grupo 1-(alquilcarboxi)alquilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (VIII), R<sup>7</sup> es un grupo bencilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (VIII), R<sup>7</sup> es un grupo heterocicloalquilmetileno sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula VIII, R<sup>7</sup> sea distinto de t-butilo o bencilo. En algunos compuestos de Fórmula VIII, R<sup>7</sup> sea distinto de i-butilo o 9H-fluoren-9-ilmetilo.

20

En la Tabla 2 a continuación también se muestran profármacos de carbamato ejemplares.

Tabla 2: Profármacos de carbamato ejemplares que no según la invención

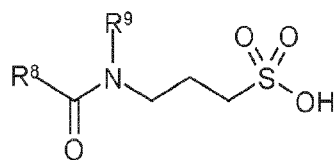
ID	Estructura
C1	
C2	
C3	
C4	
C5	
C6	

ID	Estructura
C7	
C8	
C9	
C10	
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	
C17	
C18	
C19	

ID	Estructura
C20	
C21	
C22	
C23	
C24	
C25	
C26	

b) Profármacos de amida que no es de aminoácido (no según la invención)

- 5 También se divulga en el presente documento (pero no según la presente invención) son profármacos de amida que no es de aminoácido que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano. Profármacos de no aminoácidos pueden comprender un residuo que contiene carbonilo unido al grupo amina del 3APS a través de un enlace amida. El residuo que contiene carbonilo se puede escindir in vivo mediante enzimas o mediante cualquier otro mecanismo, para liberar el grupo amina del 3APS.
- 10 Algunos profármacos están compuestos por un residuo que contiene carbonilo unido al grupo amina del 3APS a través de un enlace amida y teniendo tal grupo que contiene carbonilo un nucleófilo tal como un ácido carboxílico o un alcohol, capaz de escindir internamente el enlace amida. El residuo de aminoácido se puede escindir in vivo mediante enzimas o mediante cualquier otro mecanismo, para liberar el grupo amina del 3APS.
- 15 Más particularmente, descritos en el presente documento (pero no según la presente invención es a un compuesto de Fórmula (IX), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



(IX)

en donde,

R<sup>8</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>; y

R<sup>9</sup> es un hidrógeno o un C(O)(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o C(O)N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)<sub>2</sub> sustituido o no sustituido; o R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido.

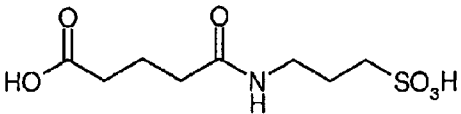
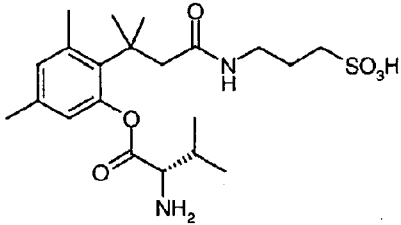
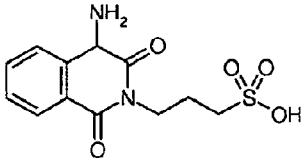
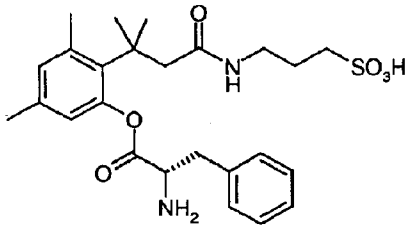
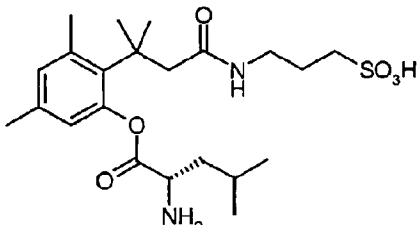
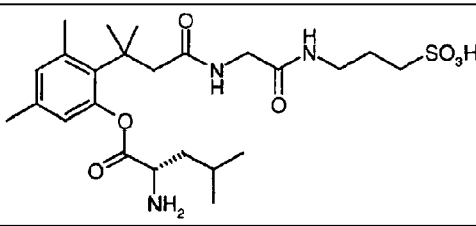
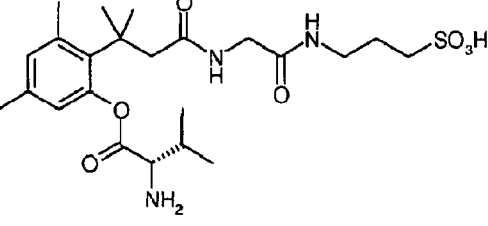
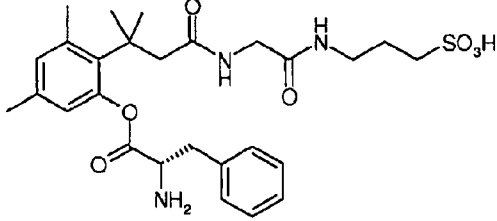
En algunos compuestos de Fórmula (IX), R<sup>8</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (IX), R<sup>8</sup> es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> sustituido con un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxicarbonilo, alcocarbonilo, alquilcarboniloxi, 2-hidroxifenilo sustituido o no sustituido, 2-alquilcarboniloxifenilo sustituido o no sustituido o sus combinaciones. En algunos compuestos de Fórmula (IX), R<sup>8</sup> es un grupo bencilo sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula (IX), R<sup>8</sup> se selecciona de los grupos representados en la Tabla 3.

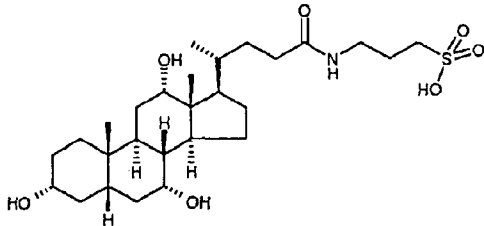
En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>9</sup> es H. En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido. En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar una ftalimida sustituida o no sustituida. En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> se toman junto con el átomo de carbono adyacente para formar un heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub> sustituido o no sustituido, en donde dicho heterociclo es distinto de ftalimida. En algunos compuestos de Fórmula IX, cuando R<sup>9</sup> es H, entonces R<sup>8</sup> es distinto de bencilo, fenilo, 3-piridinilo, 3-N-metilpiridinilo, metilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, pentafluorofenilo y t-butilo. En algunos compuestos de Fórmula IX, cuando R<sup>9</sup> es H, entonces R<sup>8</sup> es distinto de n-butilo, i-butilo, n-propilo, i-propilo, vinilo, 2-propenilo, 2-(1-decenilo), 2-(1-dodecenilo), 1-(8-undecenilo), octilo, decilo, undecilo, tridecilo, pentadecilo, heptadecilo, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), 5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2-benzofuranilo), 4-nitrofenilo y 3-fenoxifenilo. En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>8</sup> se selecciona de n-butilo, i-butilo, n-propilo, i-propilo, vinilo, 2-propenilo, 2-(1-decenilo), 2-(1-dodecenilo), 1-(8-undecenilo), octilo, decilo, undecilo, tridecilo, pentadecilo, heptadecilo, 4-(N-oxi-2,2,6,6-tetrametilpiperidinilo), 5-(1,3-dihidro-1,3-dioxo-2-benzofuranilo), 4-nitrofenilo y 3-fenoxifenilo. En algunos compuestos de Fórmula IX, cuando R<sup>9</sup> es H, entonces R<sup>8</sup>C(O) es distinto de (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-3-hidroxi-24-oxocolan-24-ilo, (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-3,12-dihidroxi-24-oxocolan-24-ilo, (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-ilo o (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )-3,7,12-trihidroxi-24-oxocolan-24-ilo. En algunos compuestos de Fórmula IX, R<sup>8</sup>C(O) se selecciona de (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ )-3-hidroxi-24-oxocolan-24-ilo, (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,12 $\alpha$ )-3,12-dihidroxi-24-oxocolan-24-ilo, (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ )-3,7-dihidroxi-24-oxocolan-24-ilo y (3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ )-3,7,12-trihidroxi-24-oxocolan-24-ilo.

En la Tabla 3 a continuación también se muestran ejemplos de profármacos de amidas sin aminoácidos.

Tabla 3: Profármacos de amida que no es de aminoácido ejemplares no según la invención

ID	Estructura
B1	
B2	
B3	
B4	
B5	

ID	Estructura
B6	 <chem>OS(=O)(=O)CCCNCCC(=O)O</chem>
B7	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
B8	 <chem>OS(=O)(=O)CCCN1C(=O)Nc2ccccc12</chem>
B9	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCCc2ccccc2</chem>
B10	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
B11	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCC(=O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
B12	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCC(=O)NCCCS(=O)(=O)O</chem>
B13	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)OC1=CC=C(C)C(C)=C1C(C)(C)C(C)C(=O)NCCc2ccccc2</chem>

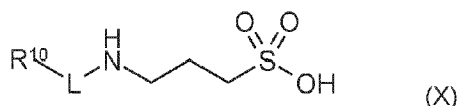
ID	Estructura
B14	

II-C. Profármacos derivados de carbohidrato (no según la invención)

5 También se describen en el presente documento (pero no según la invención) profármacos derivados de carbohidrato que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano. Profármacos derivados de carbohidratos descritos en el presente documento pueden comprender un carbohidrato o un residuo análogo de poliol unido al grupo amina del 3APS a través de una unión, p. ej. una amida, un carbamato, una urea o un grupo alquilo escindible. El resto derivado de carbohidrato puede ser, por ejemplo, un derivado de carbohidrato tal como hexosa, pentosa, un poliol derivado de carbohidrato, inositol o un resto derivado de inositol, un ácido carboxílico derivado de carbohidrato, ácido ascórbico, un ácido nucleico o un nucleótido. La unión y/o el residuo derivado de carbohidrato se pueden escindir in vivo mediante enzimas o mediante cualquier otro mecanismo, para liberar el grupo amina del 3APS.

Más particularmente, se describe en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula (X), y a sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:

15



en donde,

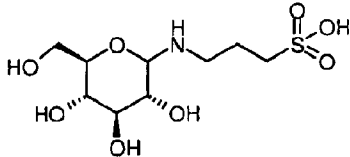
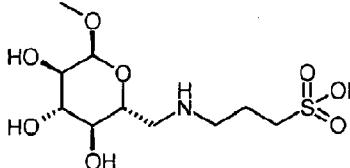
20  $R^{10}$  es un residuo de un carbohidrato, un derivado de carbohidrato o un poliol derivado de carbohidrato, p. ej., un grupo cicloalquilo saturado o parcialmente o completamente insaturado  $C_{5-6}$ , que contiene opcionalmente y preferiblemente un grupo -O-, que está sustituido por de 3 a 5 sustituyentes, cada uno seleccionado independientemente de -OH, -OAc, -CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OAc y =O.

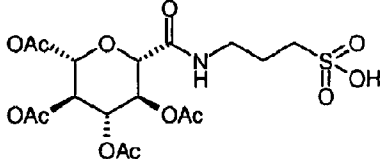
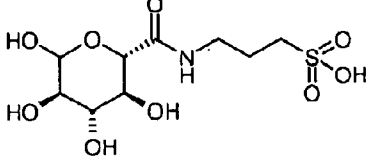
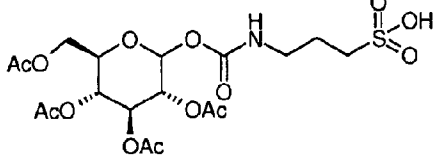
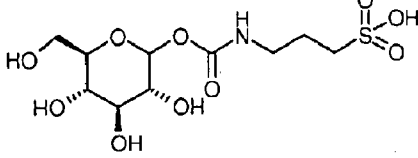
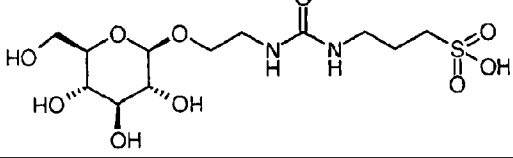
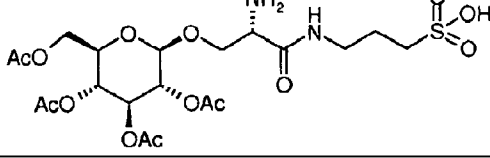
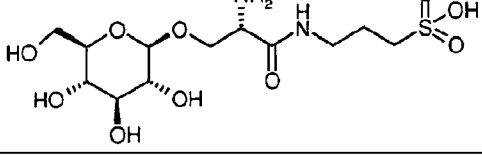
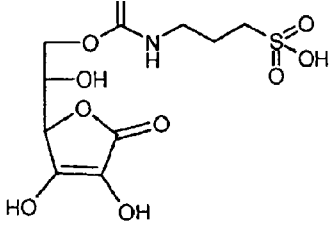
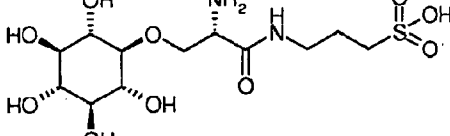
25 L es un resto de unión o está ausente, p. ej., un grupo alquilo, que puede ser saturado o insaturado, preferiblemente un grupo alquilo inferior, que opcionalmente está interrumpido por uno o más grupos -O- y/o -NH-, y opcionalmente está sustituido con uno o más grupos =O, -OH y/o -NH<sub>2</sub>.

30 En algunos compuestos de Fórmula X, cuando L está ausente, entonces  $R^{10}$  es distinto de 2-desoxi-2-D-glucosa.

La divulgación trata no solo de las formas salinas particulares de los compuestos mostrados en la presente memoria como sales, sino que también incluye otras sales farmacéuticamente aceptables y la forma de ácido y/o base del compuesto. Profármacos derivados de carbohidratos ejemplares también se muestran en la Tabla 4A posterior.

35 Tabla 4A: Profármacos derivados de carbohidrato ejemplares (no según la invención)

ID	Estructura
S1	
S2	

ID	Estructura
S3	
S4	
S5	
S6	
S7	
S8	
S9	
S10	
S11	

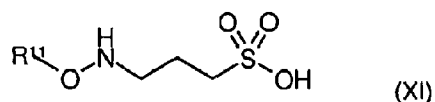
ID	Estructura
S12	
S13	
S14	
S15	
S16	
S17	

II-D. Otros profármacos (no según la invención)

5 También se describen en el presente documento (pero no según la invención) son profármacos N-hidroxlados y derivados, profármacos doblemente protegidos cíclicos, precursores de 3APS, como profármacos que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano.

a) Profármacos derivados de N-hidroxi (no según la invención)

10 Más particularmente, se describen en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula (XI), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



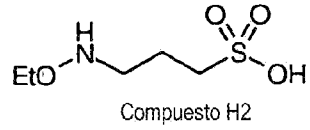
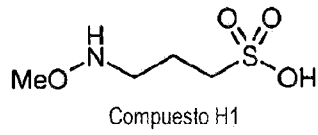
15 en donde,

R<sup>11</sup> es un hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>, C(O)R<sup>12</sup> y C(O)OR<sup>13</sup>; y

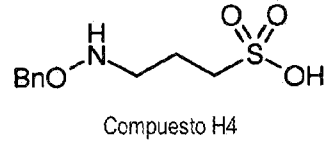
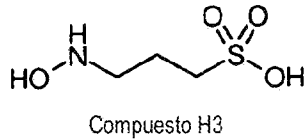
20 R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> se seleccionan independientemente de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> sustituidos o no sustituidos.

En una algunos compuestos de Fórmula XI, R<sup>11</sup> es distinto de un hidroxilo.

Profármacos derivados de N-hidroxi incluyen compuestos:

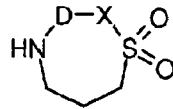


5



b) Profármacos doblemente protegidos cíclicos (no según la invención)

10 Más particularmente, ciertos aspectos de la presente divulgación se refieren a un compuesto de Fórmula (XII), y a sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



(XII)

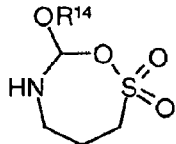
15 en donde,

D es un carbonilo, un residuo de aminoácido o un grupo metileno sustituido; y

X se selecciona de O, NH y S.

20

Más particularmente, se describen en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula (XII-A), y us sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



(XII-A)

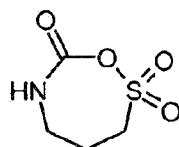
25

en donde,

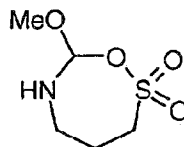
R<sup>14</sup> es un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub>, heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>

30

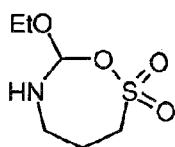
según Profármacos de doble protección cíclicos incluyen los siguientes compuestos:



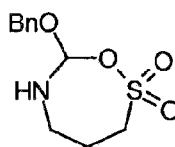
Compuesto D1



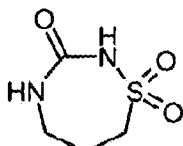
Compuesto D2



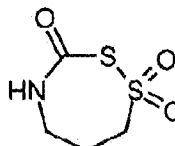
Compuesto D3



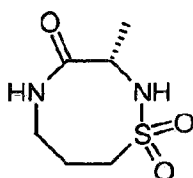
Compuesto D4



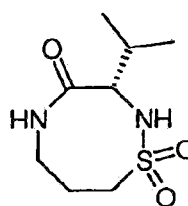
Compuesto D5



Compuesto D6



Compuesto D7

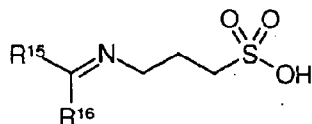


Compuesto D8

5

c) Profármacos de imina (no según la invención)

10 Más particularmente, se describen en el presente documento (pero no se cuasdo con la presente invención) un compuesto de Fórmula (XIII), y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o solvatos:



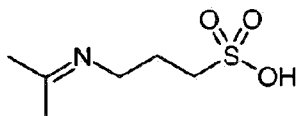
(XIII)

15 en donde,

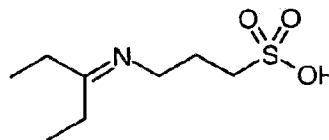
R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> se seleccionan independientemente de un hidrógeno o un grupo sustituido o no sustituido seleccionado de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, heterocicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>15</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>15</sub> y heteroarilo C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub>.

20 En algunos compuestos de Fórmula XIII, cuando tanto R<sup>15</sup> como R<sup>16</sup> son arilo sustituido o no sustituido, entonces al menos uno de R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> está sustituido con un grupo hidroxilo en la posición orto. En algunos compuestos de Fórmula XIII, en donde cuando tanto R<sup>15</sup> como R<sup>16</sup> son arilo sustituido o no sustituido, entonces ni R<sup>15</sup> ni R<sup>16</sup> está sustituido con un grupo hidroxilo en la posición orto.

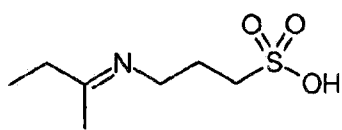
25 según Profármacos de imina incluyen los siguientes compuestos:



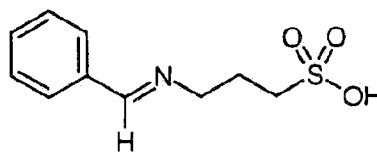
Compuesto M1



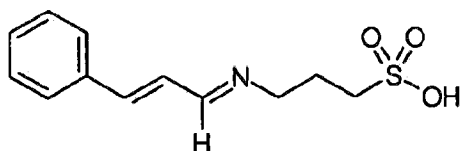
Compuesto M2



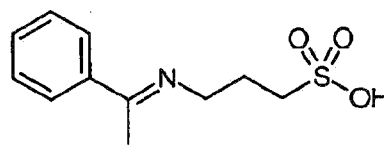
Compuesto M3



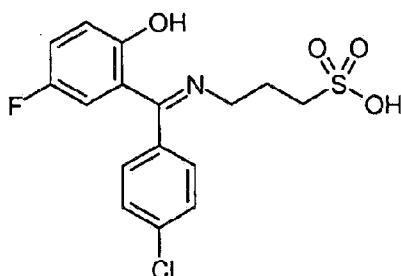
Compuesto M4



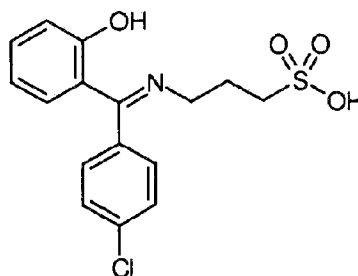
Compuesto M5



Compuesto M6

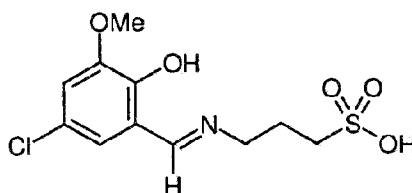


Compuesto M7



Compuesto M8

5

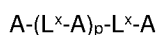


Compuesto M9

10 También se describen en el presente documento combinaciones de cualquiera de los profármacos descritos en la presente memoria en las secciones II-A a II-D, como profármacos que darán o generarán 3APS una vez administrados a un ser humano. La presente divulgación se refiere además a precursores de ácido sulfónico de cualquiera de los profármacos mencionados en las Secciones II-A a II-D, incluyendo ésteres de sulfonato, sulfonamidas, ácidos sulfínicos, sulfuros y disulfuros.

15 II-E. Oligómeros y dímeros géminis (no según la presente invención)

El compuesto de Fórmula I puede comprender una o más moléculas de 3APS unidas entre sí. Por lo tanto, también se describen en el presente documento (pero no según la invención) polímeros de 3APS, es decir, una molécula que comprende, o que consiste esencialmente en, o que consiste en dos o más moléculas de 3APS unidas entre sí con una unión escindible. Así, también se describen en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de la Fórmula I-P:



(I-P)

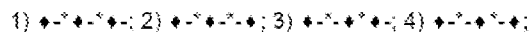
25 así como sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, metabolitos y solvatos, donde:

A es un resto de ácido 3-amino-1-propanosulfónico;

30 L<sup>x</sup> es una unión escindible para acoplar covalentemente y disociablemente entre sí dos restos de 3APS adyacentes, y

p es 0 o un número entero que puede variar de 1 a 5, p. ej. 2, 3, 4 o 5.

Los expertos en la especialidad entenderán fácilmente que puede haber un gran número de posibles variaciones u orientaciones para acoplar entre sí tres o más restos de 3APS (siendo el número de posibilidades  $2^{n-1}$ , siendo n igual a 3 para un trímero (4 posibilidades), n = 4 para un tetrámero (8 posibilidades), etc.). En efecto, según se ejemplifica con más detalle posteriormente en la presente memoria con los dímeros géminis, tales conexiones se podrían realizar a través del grupo NH<sub>2</sub> o el grupo SO<sub>3</sub>H de la molécula de 3APS. Por ejemplo, para un trímero de 3APS (es decir, 3 moléculas de 3APS), habría 4 posibilidades diferentes:



representando el símbolo " $\blacklozenge$ " el grupo NH<sub>2</sub> de la molécula de 3APS, representando el símbolo " $\ast$ " el grupo SO<sub>3</sub>H de la molécula de 3APS y representando el símbolo " $\ast$ " la posición de la unión.

También se describen en el presente documento (pero no según la invención) un compuesto de Fórmula I-P2:



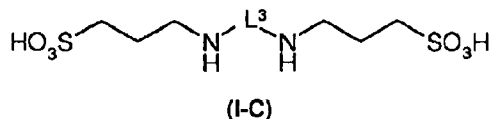
y sus sales farmacéuticamente aceptables, ésteres y solvatos, donde:

m es un número entero de 2 a 5;

A es un resto de ácido 3-amino-1-propanosulfónico;

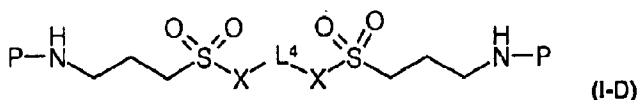
L<sup>y</sup> es un resto portador multivalente para acoplar covalentemente y disociablemente de dos a cinco restos A, bien en el extremo de amino o bien en el de ácido sulfónico de A.

En según algunos ejemplos, los compuestos de Fórmula I-P comprenden o son "dímeros géminis", es decir, comprenden dos moléculas de 3APS unidas entre sí con una unión escindible. Así, en también se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula I-C (y sus sales ésteres y solvatos):



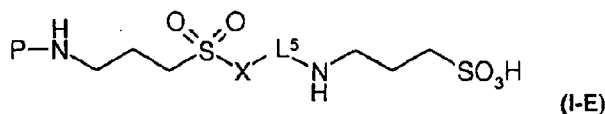
en donde L<sup>3</sup> es un conector bivalente que conecta dos moléculas de 3APS en sus grupos amino usando bien las mismas o bien diferentes uniones según se define en la presente memoria, incluyendo, una unión de amida y una unión de carbamato.

También se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula I-D (y sus sales, ésteres y solvatos):



en donde L<sup>4</sup> es un conector bivalente que conecta dos moléculas de 3APS en sus grupos ácido sulfónico usando bien las mismas o bien diferentes uniones según se define en la presente memoria, incluyendo, una unión de éster o una unión de anhídrido donde X es oxígeno, o una unión de sulfonamida donde X es nitrógeno (NH o NR), o una unión de tiosulfonato donde X es azufre. P es hidrógeno o un grupo protector de N según se define en la presente memoria.

También se describen en el presente documento (pero no según la invención) compuestos de Fórmula I-E (y sus sales, ésteres y solvatos):



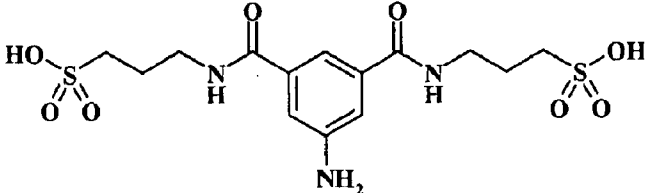
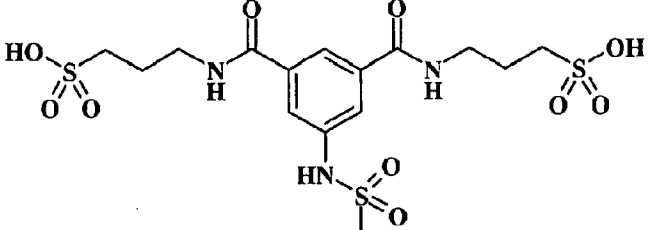
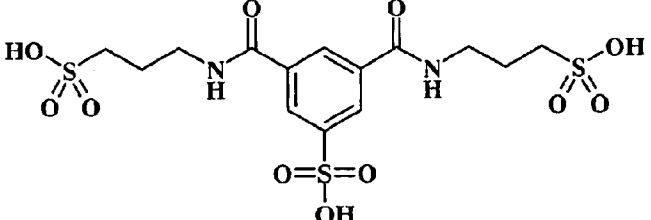
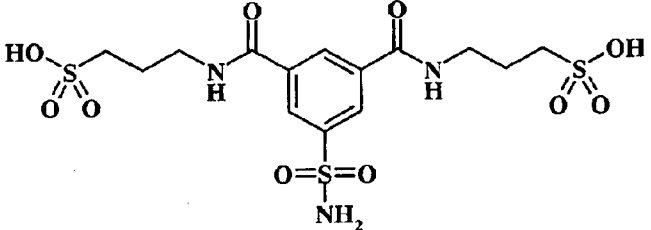
en donde L<sup>5</sup> es un conector bivalente que conecta dos moléculas de 3APS, en el grupo amino en un 3APS usando una unión como la definida en la Fórmula I-C y en el grupo ácido sulfónico en el otro 3APS usando una unión como la definida en la Fórmula I-D. P es hidrógeno o un grupo protector de N según se define en la presente memoria.

En algunos ejemplos, el conector L<sup>x</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> o L<sup>5</sup> o el resto portador L<sup>y</sup> se seleccionan de modo que los dos, tres, cuatro

o cinco restos de 3APS unidos se puedan convertir in vitro o in vivo, directamente o indirectamente, para liberar dos, tres, cuatro o cinco moléculas de 3APS farmacéuticamente activas. La capacidad para liberar la molécula o moléculas de 3APS originarias se puede probar y, en muchos casos, se puede predecir. Más preferiblemente, el conector está diseñado para enlazar las moléculas de 3APS a través de sus átomos de nitrógeno (para una protección mejorada contra el metabolismo de primer paso), pero, según se ejemplifica en la presente memoria anteriormente, también es posible enlazar las moléculas de 3APS a través del átomo de oxígeno de su grupo sulfonato (p. ej., mediante un tipo de unión éster) o a través de su átomo de azufre (p. ej., dímeros unidos por sulfonamida). También son posibles diversas permutaciones de los anteriores. Los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar conectores y un sitio de unión apropiados y probar la eficacia y la capacidad de escisión del producto resultante bajo diversas condiciones químicas y/o biológicas. Dímeros géminis ejemplares también se muestran en la Tabla 4B posterior.

Tabla 4B: Dímeros géminis ejemplares no según la invención

ID	Estructura
G1	
G2	
G3	
G4	
G5	
G6	
G7	

ID	Estructura
G8	
G9	
G10	
G11	

La presente divulgación trata tanto de formas salinas como de formas de ácido/base de los compuestos de la presente divulgación. Por ejemplo, la presente divulgación trata no sólo de las formas salinas particulares de los compuestos mostrados en la presente memoria como sales, sino que además incluye otras sales farmacéuticamente aceptables, y la forma de ácido y/o base del compuesto.

### III. Síntesis de compuestos de la invención

En general, todos los compuestos descritos en el presente documento se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en los Ejemplos posteriores de la presente memoria y/u otros métodos convencionales, usando materias primas y reactivos fácilmente disponibles y/o convencionalmente preparables y procedimientos de síntesis convencionales. En estas reacciones, también es posible hacer uso de variantes que se conocen de por sí, pero no se mencionan en la presente. Ciertos métodos nuevos y ejemplares para preparar los compuestos de la invención se describen en la Sección de ejemplificación. Tales métodos están dentro del alcance de esta invención. También se incluyen equivalentes funcionales y estructurales de los compuestos descritos en la presente memoria y que tienen las mismas propiedades generales, en donde se realizan una o más variaciones simples de sustituyentes que no afectan adversamente a la naturaleza o la utilidad del compuesto.

Más particularmente, los profármacos de aminoácido de la presente invención se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el Ejemplo 1-A posteriormente en la presente memoria, y en esquemas de reacción generales tales como, por ejemplo, los descritos en los Esquemas 1 y 2, o mediante modificaciones de los mismos.

Los profármacos de carbamato (que no son de la presente invención) se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el Ejemplo 1-B posteriormente en la presente memoria, o mediante modificaciones de los mismos.

Los profármacos que no son de aminoácido (que no son de la presente invención) se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el Ejemplo 1-C posteriormente en la presente memoria, y en los esquemas de reacción generales tales como, por ejemplo, las etapas de acoplamiento de amida descritas en los Esquemas 1 y 2, o mediante modificaciones de los mismos.

Los profármacos derivados de carbohidrato (que no son de la presente invención) se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el Ejemplo 1-D posteriormente en la presente memoria, o mediante reacciones de acoplamiento conocidas dependiendo de la unión usada (carbamato, urea, amida y similares), o mediante modificaciones de los mismos.

5 Los profármacos N-hidroxiados y sus derivados (que no son de la presente invención) se pueden preparar mediante la oxidación del grupo amina, y alquilando tal grupo N-hidroxi cuando se desee. Los procedimientos para llevar a cabo estas reacciones están fácilmente disponibles y son conocidos por el experto.

10 Los profármacos doblemente protegidos cíclicos (que no son de la presente invención) se preparan según procedimientos estándar para la ciclación de tales grupos, dependiendo de los grupos D y X usados.

15 Los compuestos se pueden preparar fácilmente según los esquemas y protocolos de síntesis descritos en la presente memoria, según se ilustra en los procedimientos específicos proporcionados. Sin embargo, los expertos en la especialidad apreciarán que se pueden usar otras rutas sintéticas para formar los compuestos de esta invención, y que lo siguiente se proporciona meramente a modo de ejemplo, y. Véase, p. ej., "Comprehensive Organic Transformations" de R. Larock, VCH Publishers (1989). Se apreciará además que se emplearán diversas estrategias de protección y desprotección que son estándar en la especialidad (Véase, p. ej., "Protective Groups in Organic Synthesis" de Greene y Wuts (1991)). Los expertos en las especialidades pertinentes apreciarán que la selección de cualquier grupo protector particular (p. ej., grupos protectores de amina, hidroxilo, tio y carboxilo) dependerá de la estabilidad del resto protegido con respecto a las condiciones de reacción posteriores y entenderán las selecciones apropiadas.

25 Ilustrando adicionalmente el conocimiento de los expertos en la especialidad está el siguiente muestrario de la extensa bibliografía química: "Chemistry of the Amino Acids" de J.P. Greenstein y M. Winitz, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1961); "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" de J. March, 4ª Edición, John Wiley & Sons (1992); T.D. Ocain, et al., J. Med. Chem., 31, 2193-99 (1988); E.M. Gordon, et al., J. Med. Chem. 31, 2199-10 (1988); "Practice of Peptide Synthesis" de M. Bodansky y A. Bodanszky, Springer-Verlag, New York (1984); "Asymmetric Synthesis: Construction of Chiral Molecules Using Amino Acids" de G.M. Coppola y H.F. Schuster, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1987); "The Chemical Synthesis of Peptides" de J. Jones, Oxford University Press, Nueva York (1991); e "Introduction of Peptide Chemistry" de P.D. Bailey, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (1992).

35 La síntesis de compuestos de la invención se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente. Disolventes adecuados son líquidos a temperatura y presión normales ambiente o permanecen en estado líquido bajo las condiciones de temperatura y presión usadas en la reacción. La elección del disolvente está dentro de las capacidades generales del experto y dependerá de las condiciones de reacción, tales como la temperatura, la naturaleza de los reactivos y la materia prima, la solubilidad y la estabilidad de los reactivos y la materia prima y el tipo de reacción. Dependiendo de las circunstancias, los disolventes se pueden destilar o desgasificar. Los disolventes pueden ser, por ejemplo, hidrocarburos alifáticos (p. ej., hexanos, heptanos, ligroína, éter de petróleo, ciclohexano o metilciclohexano) e hidrocarburos halogenados (p. ej., cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno o diclorobenceno); hidrocarburos aromáticos (p. ej., benceno, tolueno, tetrahidronaftaleno, etilbenceno o xileno); éteres (p. ej., diglime, metil-terc-butil-éter, metil-terc-amil-éter, etil-terc-butil-éter, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofuran o metiltetrahidrofuranos, dioxano, dimetoxietano o éter dimetilico de dietilenglicol); amidas (p. ej., N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida); nitrilos (p. ej., acetonitrilo); cetonas (p. ej., acetona); ésteres (p. ej., acetato de metilo o acetato de etilo); alcoholes (p. ej., metanol, etanol, isopropanol); agua y sus mezclas.

45 "Ésteres activados" y expresiones equivalentes se pueden representar mediante la fórmula COX, donde X es un grupo de salida, ejemplos típicos del cual incluyen grupos N-hidroxisulfosuccinimidilo y N-hidroxisuccinimidilo; grupos ariloxi sustituidos con grupos aceptores de electrones (p. ej., p-nitro, pentafluoro, pentacloro, p-ciano o p-trifluorometilo); y ácidos carboxílicos activados por una carbodiimida u otros reactivos de acoplamiento convencionales para formar un anhídrido o anhídrido mixto, p. ej., -OCOR<sup>a</sup> o -OCNR<sup>a</sup>NHR<sup>b</sup>, donde R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son independientemente grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> (p. ej., ciclohexilo), perfluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Un éster activado se puede formar situ o puede ser un reactivo aislable. El grupo de salida éster puede ser, por ejemplo, éteres de sulfosuccinimidilo, ésteres de pentafluorotiofenol, sulfotetrafluorofenol, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sustituido o no sustituido (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo o hexilo), o grupos arilo o heterocíclicos C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub> sustituidos o no sustituidos, tales como grupos 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2,2-dibromoetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 3-fluoropropilo, 4-clorobutilo, metoximetilo, 1,1-dimetil-1-metoximetilo, etoximetilo, N-propoximetilo, isopropoximetilo, N-butoximetilo, terc-butoximetilo, 1-etoxietilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-(isopropoxi)etilo, 3-metoxipropil-4-metoxibutilo, fluorometoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 3-fluoropropoximetilo, 4-clorobutoxietilo, dibromometoxietilo, 2-cloroetoxipropilo, fluorometoxibutilo, 2-metoxietoximetilo, etoximetoxietilo, metoxietoxipropilo, metoxietoxibutilo, bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, 4-fenilbutilo, α-naftilmetilo, β-naftilmetilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, α-naftildifenilmetilo, 9-antrilmetilo, 4-metilbencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 3,4,5-trimetilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-metoxifenildifenilmetilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo, 4-cianobencildifenilmetilo o bis(2-nitrofenil)metilo.

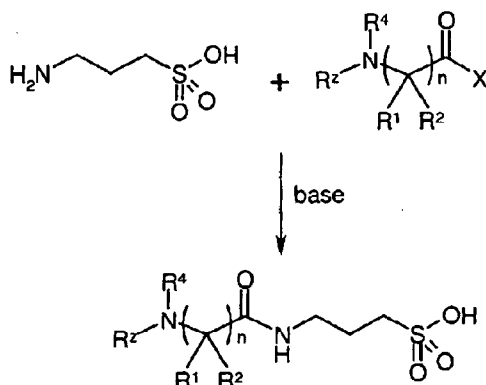
65

## III. Síntesis ejemplares de profármacos de aminoácido

Los siguientes esquemas tienen propósitos de ilustración y no pretenden ser limitativos. El acoplamiento de ácido 3-amino-1-propanosulfónico con un primer aminoácido se pueden representar generalmente mediante el Esquema 1:

5

Esquema 1:



10

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  son como se divulgó previamente,  $R^2$  es  $R^3$  o un grupo protector y X es el grupo de salida de un éster activado.

15

En el Esquema 1, se produce un profármaco de monoaminoácido de ácido 3-amino-1-propanosulfónico haciendo reaccionar su grupo amino libre (o una variante de éster de sulfonato protegido) con un éster activado del aminoácido deseado (que puede estar protegido en N). El grupo C(O)X del éster activado puede ser un haluro de acilo, un anhídrido mixto, un éster de succinimida o puede ser un ácido carboxílico activado por un agente de acoplamiento de péptidos (p. ej., carbodiimidas (tales como EDC (1-(3-dimetilaminopropil)-3-diisopropiletilcarbodiimida)) y uronios (tales como HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N',N'-tetrametiluronio))), en presencia de una base (p. ej., aminas (tales como DIPEA (N,N-diisopropiletilamina), hidróxidos (tales como hidróxido sódico), carbonatos (tales como carbonato potásico), etc.), y opcionalmente un catalizador (p. ej. 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)). La elección de la base y el catalizador dependerá principalmente de la naturaleza del éster activado.

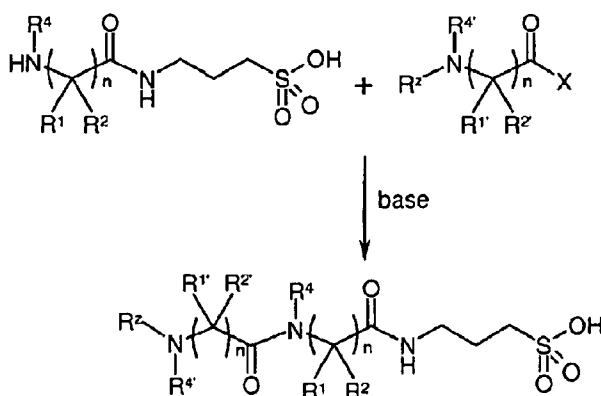
20

25

En esta fase, los grupos protectores ( $R^2$  en la amina o grupos protectores presentes en los heteroátomos en los grupos  $R^1$  y  $R^2$ ) se pueden retirar. Los grupos protectores en heteroátomos distintos a los de la amina pueden no retirarse si son necesarios acoplamiento de aminoácidos adicionales (véase el Esquema 2). Grupos protectores de átomos de oxígeno pueden incluir éteres bencílicos y silílicos, acetales y ésteres, grupos protectores de nitrógeno pueden incluir carbamatos y derivados de fluoreno. Se escinden mediante procedimientos ampliamente usados (véase, por ejemplo, Greene and Wuts (1991), anteriormente).

30

Esquema 2:



35

en donde  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  se definen respectivamente como  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  pero pueden ser iguales que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^4$  o no en el esquema anterior, y  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^2$  y X son como se divulgó previamente.

40

El Esquema 2 se usa para producir profármacos que comprenden dos o más aminoácidos ligados a 3APS. Las condiciones de acoplamiento son generalmente las mismas que se describen para el Esquema 1. Los aminoácidos posteriores se añaden del mismo modo, con una desprotección del grupo amina entre cada etapa de acoplamiento. Si están presentes otros grupos protectores en heteroátomos de los residuos, se pueden retirar durante una última

etapa química.

En general, después de la terminación de la reacción, el producto se aísla de la mezcla de reacción según técnicas estándar. Por ejemplo, el disolvente se retira mediante evaporación o filtración si el producto es sólido, opcionalmente bajo presión reducida. Después de la terminación de la reacción, se puede añadir agua al residuo para hacer la capa acuosa ácida o básica y el compuesto precipitado se puede filtrar, aunque se debe tener cuidado cuando se manejen compuestos sensibles al agua. De forma similar, se puede añadir agua a la mezcla de reacción con un disolvente hidrófobo para extraer el compuesto buscado. La capa orgánica puede lavarse con agua, secarse sobre sulfato magnésico o sulfato sódico anhidro y el disolvente se evapora para obtener el compuesto buscado. El compuesto buscado así obtenido se puede purificar, si es necesario, p. ej., mediante recristalización, reprecipitación, cromatografía o convirtiéndolo en una sal mediante la adición de un ácido o una base.

IV. Rutas y vehículos alternativos para suministrar 3APS minimizando o reduciendo el metabolismo de primer paso hepático

Según se indica anteriormente en la presente memoria, SE describen en el presente documento nuevas vías de administración (p. ej. transdérmicamente, subcutáneamente, intranasalmente, etc.) y nuevos vehículos farmacéuticos (p. ej. parches, implantes, una pulverización, formulaciones (incluyendo para la administración bucal)) para reducir el metabolismo de primer paso hepático del 3APS.

Dispositivos de aporte transdérmico de fármaco

El aporte de fármacos mediante la vía transdérmica es un área de creciente interés y ofrece la ventaja de permitir una entrada prolongada y estable de fármaco en la sangre. El aporte transdérmico de 3APS se una realización preferida de la invención debido a que podría evitar el metabolismo de primer paso hepático que está asociado con la administración de 3APS, y así incrementar la eficacia terapéutica del 3APS. El aporte transdérmico también puede ayudar a evitar el dolor asociado con la inyección, y puede incrementar el cumplimiento terapéutico de la dosificación.

Según esto, se describen en el presente documento un método para el aporte de un compuesto según la invención, preferiblemente 3APS, para aumentar la eficacia del compuesto en el tratamiento de trastornos cognitivos. Por ejemplo, el compuesto se puede administrar en un parche transdérmico.

Dispositivos de aporte transdérmico de fármacos se pueden fabricar usando técnicas y componentes muy conocidos para los expertos. Los dispositivos de aporte transdérmico de fármacos típicamente incluyen una capa de soporte, que opcionalmente puede estar compuesta por una película de poliéster pigmentada, un depósito de fármaco, una membrana microporosa que controla la velocidad de aporte del fármaco desde el sistema hasta la superficie de la piel, y una formulación adhesiva para unir el sistema de aporte a un sujeto. Opcionalmente, la formulación adhesiva puede incluir el fármaco, proporcionando así un bolo más inmediato del compuesto durante la aplicación del parche a un sujeto.

Típicamente, los dispositivos de aporte transdérmico de fármacos también implican un portador (tal como un líquido, un gel o una matriz sólida, o un adhesivo piezosensible) en el que está incorporado el fármaco que se va a suministrar. El portador que contiene fármaco se pone a continuación sobre la piel y el fármaco, junto con cualesquiera adyuvantes y excipientes, se aporta a la piel. Típicamente, las porciones del portador que no están en contacto con la piel del sujeto se cubren con un soporte. El soporte sirve para proteger al portador (y los componentes contenidos en el portador, incluyendo el fármaco) del ambiente y previene la pérdida al ambiente de los ingredientes del sistema de aporte de fármaco. Debido a que se sabe que la hidratación del estrato córneo mejora el transporte de ciertos fármacos a través de la piel, a veces es deseable que el soporte tenga una velocidad de transmisión de vapor de agua relativamente baja a fin de retener humedad en la zona cubierta por el dispositivo de aporte de fármaco. A fin de mantener la salud de la piel cubierta durante el uso a largo plazo (p. ej., durante períodos de más de un día) permitiendo que la piel respire, también es deseable que el soporte tenga una permeabilidad a oxígeno relativamente alta. Además, como el soporte está en contacto con los componentes del portador, incluyendo el fármaco y cualesquiera adyuvantes y excipientes, es importante que el soporte sea estable a tales componentes a fin de que el soporte retenga su integridad estructural, resistencia a la tracción y adaptabilidad a la piel. También es deseable que el soporte no absorba fármaco u otros excipientes del portador. En relación con la preparación de ciertos dispositivos de aporte transdérmico de fármacos de tipo depósito, también es deseable que el soporte sea termosellable a una temperatura relativamente baja a sí mismo y a una variedad de otros sustratos poliméricos. Materiales de soporte que han encontrado uso en dispositivos de aporte transdérmico de fármacos incluyen papel metálico, películas plásticas metalizadas y películas poliméricas de una sola capa y de múltiples capas (véase la Patente de EE. UU. 5.264.219).

Membranas útiles en la construcción de un parche transdérmico se conocen en la especialidad e incluyen, membranas CoTran™ disponibles comercialmente de 3M, tales como las membranas COTRAN™ 9701, 9702, 9705, 9706, 9715, 9716, 9726 y COTRAN™ 9728. Soportes útiles en la construcción de un parche transdérmico se conocen en la especialidad e incluyen, un material de soporte disponible comercialmente de 3M, tal como los soportes COTRAN™ y SCOTCHPAK™. Asimismo, las coberturas son muy conocidas en la técnica y se pueden obtener de un número de fuentes comerciales. Opcionalmente, se puede añadir un agente gelificante en hasta 20% en volumen. Agentes

5 gelificante incluyen: polímeros de ácido acrílico reticulados, tales como la familia de polímeros "carbómeros", p. ej., carboxipolialquilenos que se pueden obtener comercialmente bajo el nombre comercial CARBOPOL™; polímeros hidrófilos, tales como poli(óxidos de etileno), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, y poli(alcohol vinílico); polímeros celulósicos, tales como hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y metilcelulosa; gomas tales como tragacanto y goma de xantano; alginato sódico; y gelatina.

10 Los expertos en la especialidad identificarán fácilmente la combinación y/o concentración apropiada de capa de soporte, depósito de fármaco, membrana, portador, soporte, mejorador de la penetración, agente gelificante, etc. Si fuera necesario, se podría hacer referencia a las numerosas publicaciones sobre la materia, incluyendo la bibliografía de patentes tal como los documentos EP 1 602 367, US 2005/019384, US 2005/0074487 y US 2005/175680 que describen todos dispositivos de aporte transdérmico de fármacos y relacionados. Por ejemplo, la absorción a través de piel humana de un fármaco se puede usar para determinar la viabilidad del aporte transdérmico con un portador o vehículo particular. Por ejemplo, la penetración de un compuesto según la invención, preferiblemente 3APS, a través de epidermis humana se puede medir in vitro usando celdillas de difusión de vidrio. Por lo tanto, la optimización de la absorción del compuesto se consigue mediante el uso de las formulaciones divulgadas en la presente memoria y conocidas en la especialidad como mejoradores de la penetración. Pruebas y ensayos muy conocidos adicionales incluyen estudios de velocidad de la infiltración, estudios de absorción, ensayos de difusión, análisis de la evolución temporal para la penetración a través de la epidermis humana, estudios de irritación, etc.

20 Los estudios clínicos indican que una dosis bucal de un 3APS de aproximadamente 100 y/o 150 mg dos veces al día puede producir un tratamiento beneficioso para los trastornos cognitivos, tales como AD. Puesto que se cree que la administración transdérmica de un compuesto según la invención, preferiblemente 3APS, es propensa a un metabolismo de primer paso reducido, la dosificación de un 3APS se puede reducir cuando se administra transdérmicamente. Por otra parte, la administración transdérmica podría ser provechosa para incrementar la dosificación de 3APS evitando efectos secundarios comunes tales como la irritación gastrointestinal asociada con la administración bucal de ese fármaco.

30 Un beneficio de una forma de dosificación transdérmica incluye un cumplimiento terapéutico mejorado del paciente, debido a la posibilidad de administraciones reducidas. Por ejemplo, un parche transdérmico se puede formular a fin de proporcionar uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o siete días de medicación. Por ejemplo, el parche transdérmico puede proporcionar medicación durante aproximadamente tres días, antes de que sea deseable reemplazar el parche. Alternativamente, el parche transdérmico puede proporcionar siete días de medicación, antes de que sea deseable reemplazar el parche. Además, la dosificación transdérmica se puede formular con cualquier dosificación deseable de un compuesto según la invención. Por ejemplo, la dosificación transdérmica puede proporcionar la dosificación equivalente a la administración bucal de 100 mg dos veces al día, 150 mg dos veces al día, 200 mg dos veces al día, 250 mg dos veces al día, 300 mg dos veces al día, 350 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día. Como tal, un parche o parches transdérmicos que tienen la dosificación equivalente a la administración bucal de 150 mg dos veces al día se pueden administrar a un sujeto durante un período de tiempo deseado, por ejemplo, cuatro semanas, y a continuación se pueden administrar un parche o parches que tienen la dosificación equivalente a la administración bucal de 200 mg dos veces al día durante un período de tiempo deseado.

45 También se describe en el presente documento un estuche ("kit"), que puede contener un suministro de parches deseado, por ejemplo, un suministro de parches transdérmicos para un mes. Opcionalmente, un estuche puede estar organizado en una pluralidad de, p. ej., tres partes diferentemente identificadas (p. ej., numeradas, coloreadas), en donde se administra inicialmente el contenido de una primera parte, seguido por la administración del contenido de una segunda parte, que es seguida por la administración del contenido de la tercera parte. Alternativamente, un estuche puede contener una combinación de parches y formulaciones bucales.

#### 50 V. Sujetos y poblaciones de pacientes

El término "sujeto" incluye organismos vivos en los que se puede producir A $\beta$ -amiloidosis, o que son sensibles a enfermedades por A $\beta$ -amiloide, p. ej., enfermedad de Alzheimer, etc. Ejemplos de sujetos incluyen seres humanos, pollos, patos, patos pequineses, ocas, monos, ciervos, vacas, conejos, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones y especies transgénicas de los mismos. El término "sujeto" incluye preferiblemente animales sensibles a estados caracterizados por muerte de células neuronales, p. ej. mamíferos, p. ej. seres humanos. El animal puede ser un modelo animal para un trastorno, p. ej., un ratón transgénico con una neuropatología de tipo Alzheimer. En realizaciones preferidas, el sujeto es un mamífero, más preferiblemente un sujeto humano.

60 El término "sujeto humano" incluye seres humanos sensibles a beneficiarse de la administración de 3APS, y más particularmente los sensibles a o diagnosticados de una enfermedad relacionada con amiloide- $\beta$  y/o que sufren una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, etc.

65 El sujeto humano puede necesitar tratamiento mediante los métodos de la invención, y se selecciona para el tratamiento basándose en esta necesidad. Un sujeto que necesita un tratamiento es conocido por la especialidad, e incluye sujetos que se ha identificado que tienen una enfermedad o trastorno relacionados con la deposición de  $\beta$ -amiloide, tienen un síntoma de tal enfermedad o trastorno, o tienen riesgo de tal enfermedad o trastorno, y se

esperaría, basándose en el diagnóstico, p. ej., el diagnóstico médico, que se beneficiaran del tratamiento (p. ej., curación, cura, prevención, alivio, mitigación, alteración, remediación, mejoría, mejora o afectación de la enfermedad o el trastorno, el síntoma de la enfermedad o el trastorno o el riesgo de la enfermedad o el trastorno).

5 Por ejemplo, el sujeto humano puede ser un ser humano por encima de 30 años de edad, un ser humano por encima de 40 años de edad, un ser humano por encima de 50 años de edad, un ser humano por encima de 60 años de edad, un ser humano por encima de 70 años de edad, un ser humano por encima de 80 años de edad, un ser humano por encima de 85 años de edad, un ser humano por encima de 90 años de edad o un ser humano por encima de 95 años de edad. El sujeto puede ser una mujer, incluyendo una mujer posmenopáusica, que puede estar sometida a una  
10 terapia reemplazadora de hormonas (estrógenos). El sujeto también puede ser un varón. En otra realización, el sujeto está por debajo de 40 años de edad.

El sujeto puede ser un sujeto humano que tiene una neuropatología de tipo Alzheimer. Los individuos que sufren actualmente enfermedad de Alzheimer pueden ser reconocidos por demencia característica, así como la presencia de  
15 los factores de riesgo descritos posteriormente. Además, un número de pruebas diagnósticas basadas en pruebas cognitivas y neurológicas está disponible para identificar individuos que tienen AD. Por ejemplo, los individuos que sufren enfermedad de Alzheimer pueden ser diagnosticados mediante la escala de valoración clínica de la demencia (CDR, por sus siglas en inglés), el miniexamen del estado mental (MMSE , por sus siglas en inglés), la escala de análisis de la enfermedad de Alzheimer-subescala cognitiva (ADAS-Cog , por sus siglas en inglés) o cualquier otra  
20 prueba conocida en la técnica, según se analiza en la presente invención. Se pueden usar puntuaciones de referencia con una métrica adecuada incluyendo el MMSE y la ADAS junto con otra métrica diseñada para evaluar una población más normal para encontrar una población de riesgo. Otro método para identificar un grupo de riesgo utiliza un ensayo para la proteína de la cadena neural en la orina; véase, p. ej., Munzar et al., *Neurology and Clinical Neurophysiology*, Vol. 2002, Nº 1. Los pacientes con alto riesgo de enfermedad de Alzheimer también se pueden seleccionar de una  
25 población identificando sistemáticamente signos tempranos de pérdida de memoria u otras dificultades asociadas con la sintomatología previa a la enfermedad de Alzheimer, un historial familiar de enfermedad de Alzheimer, pacientes con deterioro cognitivo leve (MCI), factores de riesgo genéticos, la edad, el sexo y otros rasgos encontrados para predecir un alto riesgo de enfermedad de Alzheimer.

El término "prevención" o "prevenir" también se usa para describir la administración de un compuesto o una  
30 composición de la invención a un sujeto que tiene riesgo de (o sensible a) tal enfermedad o afección. Pacientes propensos al tratamiento para la prevención de la enfermedad o afección incluyen individuos con riesgo de la enfermedad o afección pero que no muestran síntomas, así como pacientes que en el momento muestran síntomas. En el caso de la enfermedad de Alzheimer, virtualmente cualquiera tiene riesgo de sufrir enfermedad de Alzheimer si vive lo suficiente. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se pueden administrar profilácticamente a la  
35 población general sin ningún análisis del riesgo del paciente en cuestión. Pero los presentes compuestos son especialmente útiles para individuos que tienen un riesgo conocido de enfermedad de Alzheimer. Tales individuos incluyen los que tienen parientes que han experimentado esta enfermedad, y cuyo riesgo se determina mediante el análisis de marcadores genéticos o bioquímicos, incluyendo placas cerebrales diagnosticadas mediante métodos de diagnóstico por imagen, p. ej., MRI, PET, SPECT etc. Ejemplos de tales métodos de diagnóstico por imagen se analizan en Burggren et al., *Current Topics in Medicinal Chemistry*, vol. 2002, nº 2, pp. 385-393, y Sair et al., *Neuroradiology*, vol. 46, pp. 93-104 (2002). Factores que predisponen a la enfermedad de Alzheimer identificados o propuestos en la bibliografía científica incluyen, entre otros, un genotipo que predispone al sujeto a la enfermedad de Alzheimer; factores ambientales que predisponen a un sujeto a la enfermedad de Alzheimer; historial pasado de  
45 infección por agentes virales y bacterianos que predisponen a un sujeto a la enfermedad de Alzheimer; y factores vasculares que predisponen a un sujeto a la enfermedad de Alzheimer. Marcadores genéticos de riesgo hacia la enfermedad de Alzheimer incluyen mutaciones en el gen APP, particularmente mutaciones en la posición 717 y las posiciones 670 y 671 denominadas mutaciones de Hardy y sueca, respectivamente (véase Hardy et al., *TINS* 20, 154-158 (1997)). Otros marcadores de riesgo son mutaciones en los genes de presenilina, PS1 y PS2, y ApoE4, historial familiar de AD, hipercolesterolemia o aterosclerosis. Se puede mostrar que el sujeto tiene riesgo mediante una técnica de diagnóstico por imagen cerebral, por ejemplo, una que mida la actividad cerebral, la deposición de placas o la atrofia cerebral. También se puede mostrar que el sujeto tiene riesgo mediante una prueba cognitiva tal como la valoración clínica de la demencia ("CDR"), la escala de análisis de la enfermedad de Alzheimer-capacidad cognitiva ("ADAS-Cog"), la valoración de la incapacidad por demencia ("DAD", por sus siglas en inglés) o el miniexamen del estado mental ("MMSE") y/o mediante cualquier otra prueba cognitiva conocida en la especialidad.  
50  
55

El sujeto humano no puede presentar síntomas de enfermedad de Alzheimer. El sujeto puede tener al menos 40 años de edad y no presenta síntomas de enfermedad de Alzheimer. Alternativamente, el sujeto humano puede tener al menos 40 años de edad y presenta uno o más síntomas de enfermedad de Alzheimer.  
60

Usando los compuestos de la presente invención, los niveles de péptidos de amiloide  $\beta$  en el plasma o el fluido cerebroespinal (CSF, por sus siglas en inglés) de un sujeto se podrían reducir significativamente desde niveles anteriores al tratamiento de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 por cien, o incluso de 50 a aproximadamente 100 por cien, p. ej., 15, 25, 40, 60, 70, 75, 80, 90, 95 o 99%. Según esto, el sujeto humano puede tener un nivel elevado de péptido de amiloide  $A\beta_{40}$  y  $A\beta_{42}$  en la sangre y/o el CSF antes del tratamiento con los compuestos de la presente invención, p. ej. niveles de  $A\beta_{40}$  de más de aproximadamente 10 pg/mL, o más de  
65

aproximadamente 20 pg/mL, o más de aproximadamente 35 pg/mL, o incluso más de aproximadamente 40 pg/mL; y niveles de A $\beta$ <sub>42</sub> de 30 pg/mL a aproximadamente 200 pg/mL, o incluso a aproximadamente 500 pg/mL. De forma similar, los compuestos de la presente invención puede ayudar a reducir el tamaño y/o el número de placas de A $\beta$  o depósitos de A $\beta$  en el cerebro, de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 por cien, o incluso de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 por cien, p. ej., 15, 25, 40, 60, 70, 75, 80, 90, 95 o 99%, cuando se comparan con los niveles antes del tratamiento.

#### VI. Composiciones farmacéuticas

Preferiblemente, los compuestos de la invención se formulan antes de la administración en composiciones farmacéuticas usando técnicas y procedimientos muy conocidos en la especialidad. Según esto, en otra realización, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas (p. ej. soluciones, suspensiones o emulsiones) que comprenden cantidades eficaces de uno o más compuestos de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se describen en el presente documento métodos de fabricar tales composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se formulan como una administración adecuada (bucalmente, parenteralmente, (IV, IM, depo-IM, SC y depo-SC), sublingualmente, intranasalmente (inhalación), intratecalmente, tópicamente o rectalmente). Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, sin limitación, cualquier portador o diluyente farmacéutico no inmunogénico adecuado para las vías de administración bucal, parenteral, nasal, mucosa, transdérmica, tópica, intratecal, rectal, intravascular (IV), intraarterial (IA), intramuscular (IM) y subcutánea (SC), tal como solución salina tamponada con fosfato (PBS, por sus siglas en inglés). Además, la presente invención incluye compuestos tales que se han liofilizado y que se pueden reconstituir para formar formulaciones farmacéuticamente aceptables para la administración, como mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea. La administración también puede ser intradérmica o transdérmica.

El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en caso de una dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico y timerosal. En muchos casos, se incluyen en la composición agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro sódico, o polialcoholes tales como manitol y sorbitol. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

Preferiblemente, el compuesto o los compuestos de la invención se pueden administrar bucalmente. Las formulaciones de la presente invención incluyen las adecuadas para la administración bucal. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualesquiera métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia. Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable (p. ej. un diluyente inerte o un portador comestible asimilable) y, opcionalmente, uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente dividido, o ambos, si es necesario, conformando el producto. La cantidad del agente terapéutico en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosificación adecuada.

Las formulaciones de la invención adecuadas para la administración bucal pueden estar en forma de cápsulas (p. ej. una cápsula de gelatina de envuelta dura o blanda), sellos, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar, polvos, gránulos, pellas, grageas, p. ej., revestidos (p. ej., revestidos entéricamente) o no revestidos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica) o como colutorios, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, un electuario o una pasta, o se puede incorporar directamente en la dieta del sujeto. Por otra parte, en ciertas realizaciones estas pellas se pueden formular para (a) proporcionar una liberación de fármaco instantánea o rápida (es decir, no tienen revestimiento sobre ellas); (b) ser revestidas, p. ej., para proporcionar una liberación de fármaco sostenida a lo largo del tiempo; o (c) ser revestidas con un revestimiento entérico para una mejor tolerancia gastrointestinal.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración bucal, el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, o cualquiera de los siguientes: cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa o goma arábica; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, y carbonato sódico; agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes hidratantes,

tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonítica; lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato magnésico, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y sus mezclas; y agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.

Las composiciones orales incluyen típicamente soluciones, emulsiones y suspensiones líquidas. Los vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados para la preparación de tales composiciones son muy conocidos en la especialidad. Componentes típicos de portadores para jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones incluyen etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, sacarosa líquida, sorbitol y agua. Para una suspensión, agentes de suspensión típicos incluyen metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, tragacanto y alginato sódico; agentes hidratantes típicos incluyen lecitina y polisorbato 80; y conservantes típicos incluyen metilparabeno y benzoato sódico. Las composiciones líquidas orales también pueden contener uno o más componentes tales como edulcorantes, agentes saborizantes y colorantes divulgados anteriormente.

Composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas (cuando son solubles en agua) o dispersiones estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la composición debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que se pueda manejar fácilmente con una jeringa. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el agente terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización con filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el agente terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación son secado a vacío y secado por congelación que da un polvo del ingrediente activo (es decir, el agente terapéutico) más cualquier ingrediente deseado adicional procedente de una solución previamente filtrada estérilmente del mismo.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como un aerosol, mediante inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del compuesto deseado de cualquier Fórmula de la presente memoria o una pluralidad de partículas sólidas de tal compuesto o compuestos. La formulación deseada puede introducirse en una cámara pequeña y nebulizarse. La nebulización se puede efectuar mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotículas líquidas o partículas sólidas que comprenden los agentes o las sales. Las gotículas líquidas o partículas sólidas deben tener un tamaño de partícula en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 micras. Las partículas sólidas se pueden obtener procesando el agente sólido de cualquier Fórmula descrita en la presente memoria, o una de sus sales, de cualquier modo apropiado conocido en la especialidad, tal como mediante micronización. El tamaño de las partículas sólidas o las gotículas será, por ejemplo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 micras. A este respecto, están disponibles nebulizadores comerciales para conseguir este propósito.

Una formulación farmacéutica adecuada para la administración como un aerosol puede estar en la forma de un líquido, la formulación comprenderá un agente soluble en agua de cualquier Fórmula descrita en la presente memoria, o una de sus sales, en un portador que comprende agua. Puede estar presente un tensioactivo que disminuye la tensión superficial de la formulación suficientemente para dar como resultado la formación de gotículas dentro del intervalo de tamaños deseado cuando se somete a nebulización.

Las composiciones de esta invención también se pueden administrar tópicamente a un sujeto, p. ej., mediante la deposición directa o la extensión de la composición sobre el tejido epidérmico o epitelial del sujeto, o transdérmicamente a través de un "parche". Tales composiciones incluyen, por ejemplo, lociones, cremas, soluciones, geles y sólidos. Estas composiciones tópicas pueden comprender una cantidad eficaz, habitualmente al menos aproximadamente 0,1%, o incluso de aproximadamente 1% a aproximadamente 5%, de un agente de la invención. Los portadores adecuados para la administración tópica típicamente permanecen en su lugar sobre la piel como una película continua, y resisten la retirada por la transpiración o la inmersión en agua. Generalmente, el portador es de naturaleza orgánica y es capaz de tener dispersado o disuelto en el mismo el agente terapéutico. El portador puede incluir emolientes, emulsionantes, agentes espesantes y disolventes farmacéuticamente aceptables.

Otras composiciones útiles para conseguir el aporte sistémico de los agentes en cuestión incluyen formas de dosificación sublinguales, yugales y nasales. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de carga solubles tales como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como goma arábiga, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. También se pueden incluir deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes divulgados anteriormente. El compuesto o los compuestos de la invención también se pueden administrar parenteralmente, intraperitonealmente, intraespinalmente o intracerebralmente. Para tales composiciones, el compuesto o los compuestos de la invención se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas y en aceites. Bajo condiciones de almacenamiento y uso normales,

estas preparaciones pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Para administrar el compuesto o los compuestos de la invención mediante otra administración distinta a la parenteral, puede ser útil revestir el compuesto o los compuestos con, o coadministrar el compuesto o los compuestos con, un material para prevenir su desactivación. Por ejemplo, el compuesto o los compuestos de la invención se pueden administrar a un sujeto en un portador apropiado, por ejemplo, liposomas, o un diluyente. Diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen solución salina y soluciones acuosas tamponadoras. Los liposomas incluyen emulsiones de CGF de agua en aceite así como liposomas convencionales.

Las composiciones farmacéuticas según la invención también se pueden revestir mediante métodos convencionales, típicamente con revestimientos dependientes del pH o el tiempo, de modo que el compuesto o los compuestos de la invención se liberen en la proximidad de la zona deseada, o en diversos momentos para prolongar la acción deseada. Tales formas de dosificación incluyen típicamente, uno o más de acetato-ftalato de celulosa, poli(acetato-ftalato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, ceras y goma laca.

El compuesto o los compuestos de la invención se pueden envasar como parte de un estuche, que incluye opcionalmente un recipiente (p. ej. un paquete, una caja, un vial, etc.). El estuche se puede usar comercialmente según los métodos descritos en la presente memoria y puede incluir instrucciones para el uso en un método de la invención. Componentes adicionales del estuche incluyen ácidos, bases, agentes tamponadores, sales inorgánicas, disolventes, antioxidantes, conservantes o quelantes de metales. Los componentes adicionales del estuche están presentes como composiciones puras, o como soluciones acuosas u orgánicas que incorporan uno o más componentes adicionales del estuche. Opcionalmente, cualquiera o todos los componentes del estuche comprenden además tampones.

## VII. Dosificación

Las formas de dosificación, al liberar un compuesto según la invención, pueden proporcionar el correspondiente 3APS durante la administración in vivo a un paciente humano. Se entiende que las dosis apropiadas dependen de un número de factores dentro del conocimiento del médico, veterinario o investigador de experiencia normal (p. ej., véanse Wells et al. eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000)). La dosis o las dosis del compuesto o los compuestos de la invención variarán, por ejemplo, dependiendo de una variedad de factores que incluyen la actividad del agente específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto, el tiempo de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción, y cualquier combinación de fármacos, si es aplicable, el efecto que el facultativo desee que el compuesto tenga sobre el sujeto y las propiedades de los compuestos (p. ej. biodisponibilidad, estabilidad, potencia, toxicidad, etc). Tales dosis apropiadas se pueden determinar usando los ensayos descritos en la presente memoria. Cuando uno o más de los compuestos de la invención se van a administrar a seres humanos, un médico puede prescribir, por ejemplo, una dosis relativamente baja en primer lugar, incrementado posteriormente la dosis hasta que se obtenga la respuesta apropiada.

Dosis ejemplares incluyen cantidades de miligramos o microgramos del compuesto por kilogramo de peso del sujeto o la muestra (p. ej., de aproximadamente 50 microgramos por kilogramo a aproximadamente 500 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo a aproximadamente 100 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo a aproximadamente 50 miligramos por kilogramo, de aproximadamente 1 miligramo por kilogramo a aproximadamente 10 miligramos por kilogramo o de aproximadamente 3 miligramos por kilogramo a aproximadamente 5 miligramos por kilogramo). Dosis ejemplares adicionales incluyen dosis de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 25 a aproximadamente 200 mg, preferiblemente de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg, más preferiblemente aproximadamente 50, aproximadamente 100, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg o aproximadamente 250 mg, y, preferiblemente, una vez al día o dos veces al día, o cantidades inferiores o superiores. Por comparación, dosis ejemplares de 3APS de por sí incluyen aproximadamente 2-3 miligramos de 3APS por kilogramo de sujeto (dos veces al día). Véase además el documento US 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005.

Generalmente, es ventajoso formular composiciones parenterales en forma de dosificación unitaria por facilidad de administración y uniformidad de la dosificación. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, asociada con un vehículo farmacéutico adecuado. En una realización, las composiciones según la invención se formulan en una forma de dosificación unitaria, conteniendo cada dosificación de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg, más preferiblemente de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto según la invención. Véase además el documento US 11/103,656, presentado el 12 de abril de 2005. Las especificaciones de las formas de dosificación unitaria de la invención pueden variar y están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del agente terapéutico y el efecto terapéutico particular que se va a alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la especialidad de combinar tal agente terapéutico para el tratamiento de

la deposición de amiloide en sujetos.

La administración de los compuestos y las composiciones de la presente invención a un sujeto que se va a tratar se puede llevar a cabo usando procedimientos conocidos, en dosificaciones y durante períodos de tiempo eficaces para conseguir los propósitos deseados (p. ej. la prevención o el tratamiento de la AD, obtener niveles específicos de 3APS). Los regímenes de dosificación se pueden ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o la dosis se puede reducir proporcionalmente según esté indicado por las exigencias de la situación terapéutica.

El compuesto o los compuestos de la invención se puede administrar en una dosificación terapéuticamente eficaz suficiente para inhibir la deposición de amiloide en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano. Cuando se hace referencia a la deposición de amiloide, una dosificación "terapéuticamente eficaz" inhibe la deposición de amiloide en, por ejemplo, al menos aproximadamente 20%, o en al menos aproximadamente 40%, o incluso en al menos aproximadamente 60%, o en al menos aproximadamente 80% con relación a sujetos no tratados.

El compuesto o los compuestos de la invención se puede administrar en una dosificación terapéuticamente eficaz para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Cuando se hace referencia a la enfermedad de Alzheimer, una dosificación "terapéuticamente eficaz" estabiliza la función cognitiva o previene una disminución adicional en la función cognitiva (es decir, previene, frena o detiene el avance de la enfermedad).

#### VII. Usos de los compuestos, la composición y las formas de dosificación

Los compuestos de la presente invención puede también usarse para inhibir la muerte de células neuronales administrando una cantidad eficaz del compuesto. La invención también se refiere a un compuesto de la presente invención. para uso en un método para proporcionar neuroprotección a un sujeto que tenga una enfermedad relacionada con A $\beta$ -amiloide, p. ej. enfermedad de Alzheimer. El método puede incluir administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención al sujeto, de modo que se proporcione neuroprotección. Según se usa en la presente memoria, el término "neuroprotección" incluye la protección de las células neuronales de un sujeto frente a la muerte celular que puede dar como resultado en inicio de procesos tales como: la desestabilización del citoesqueleto; fragmentación de ADN; la activación de enzimas hidrolíticas, tales como fosfolipasa A2; activación de caspasas, proteasas activadas por calcio y/o endonucleasas activadas por calcio; inflamación mediada por macrófagos; aflujo de calcio a una célula; cambios del potencial de membrana en una célula; la ruptura de conexiones celulares que conduce a una comunicación célula-célula disminuida o nula; y la activación de la expresión de genes implicados en la muerte celular.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención se pueden usar para uno o más de los siguientes: para prevenir la enfermedad de Alzheimer, para tratar la enfermedad de Alzheimer o mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer, para regular la producción de o los niveles de péptidos de amiloide  $\beta$  (A $\beta$ ), prevenir, reducir o inhibir la deposición de amiloide en un sujeto y para tratar o prevenir enfermedades relacionadas con amiloide.

Los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la invención pueden actuar para mitigar el curso de una enfermedad relacionada con  $\beta$ -amiloide usando cualquiera de los siguientes mecanismos (se entiende que esta lista es ilustrativa y no limitativa): frenar la velocidad de formación o deposición de fibrillas de  $\beta$ -amiloide; aminorar el grado de deposición de  $\beta$ -amiloide; inhibir, reducir o prevenir la formación de fibrillas de amiloide; inhibir la neurodegeneración o la toxicidad celular inducidas por  $\beta$ -amiloide; inhibir la inflamación inducida por amiloide; aumentar la depuración de  $\beta$ -amiloide del cerebro; aumentar la degradación de A $\beta$  en el cerebro; o favorecer la depuración de proteína de amiloide antes de su organización en fibrillas, y disminuir la relación de A $\beta$ 42:A $\beta$ 40 en el CSF o el plasma. Los compuestos de la presente invención puede también mejorar la capacidad cognitiva en un sujeto que sufre AD. La capacidad cognitiva del sujeto se puede probar usando métodos conocidos en la especialidad tales como la valoración clínica de la demencia ("CDR"), el miniexamen del estado mental ("MMSE"), la valoración de la incapacidad por demencia ("DAD") y la escala de valoración de la enfermedad de Alzheimer-capacidad cognitiva ("ADAS-Cog"). La mejora en la capacidad cognitiva está presente si hay una diferencia medible entre el comportamiento de sujetos tratados usando los métodos de la invención en comparación con miembros de un grupos de placebo, un testigo histórico o entre pruebas posteriores dadas al mismo sujeto. Los compuestos de la invención puede también tratar, frenar o detener una enfermedad relacionada con  $\beta$ -amiloide asociada con el deterioro cognitivo.

Se debe entender que siempre que se proporcionen valores e intervalos en la presente memoria, p. ej., en edades de poblaciones de sujetos, dosificaciones y niveles en sangre, se considera que todos los valores e intervalos abarcados por estos valores e intervalos están abarcados dentro del alcance de la presente invención. Por otra parte, todos los valores dentro de estos valores e intervalos también pueden ser los límites superiores o inferiores de un intervalo.

#### VIII. Terapia de combinación

Los compuestos y la composición según la invención se pueden usan en una terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. Los compuestos de profármaco según la invención y el al menos otro u otros agentes terapéuticos pueden actuar aditivamente o, en ciertas realizaciones, sinérgicamente. Los compuestos de la invención

se pueden administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar antes o después de la administración de otro agente terapéutico. El al menos otro agente terapéutico puede ser eficaz para tratar la misma enfermedad, trastorno o afección o uno diferente.

5 Composiciones de la presente invención se pueden administrar simultáneamente con la administración de otro agente terapéutico, que puede ser parte de la misma composición farmacéutica que, o estar en una composición diferente de, la que contiene los compuestos de la presente invención. Los compuestos de presente la invención se pueden administrar antes o después de la administración de otro agente terapéutico. La terapia de combinación puede comprender alternar entre la administración de una composición de la presente invención y una composición que comprende otro agente terapéutico, p. ej., para minimizar los efectos adversos asociados con un fármaco particular. Cuando un compuesto de la presente invención se administra simultáneamente con otro agente terapéutico que puede producir efectos secundarios adversos incluyendo, toxicidad, el agente terapéutico se puede administrar ventajosamente en una dosis que esté por debajo del umbral al que se provoca el efecto secundario adverso.

15 Una composición farmacéutica puede comprender además sustancias para mejorar, modular y/o controlar la liberación, la biodisponibilidad, la eficacia terapéutica, la potencia terapéutica y la estabilidad. Por ejemplo, para mejorar la eficacia terapéutica de un compuesto de la presente invención, el compuesto se puede coadministrar con uno o más agentes activos para incrementar la absorción o la difusión del compuesto desde el tracto gastrointestinal, o para inhibir la degradación del fármaco en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, al menos un compuesto de la presente invención se puede coadministrar con agentes activos que tienen un efecto farmacológico que mejora la eficacia terapéutica del 3APS.

25 Los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar a un paciente junto con, otro fármaco terapéutico que puede estar disponible sin receta o por prescripción. La solicitud de patente de EE. UU. nº 2005/0031651 proporciona una lista larga pero no exhaustiva de "fármacos terapéuticos" que pueden ser útiles, en combinación, según la invención. Fármacos terapéuticos preferidos que se van a usar con los compuestos o las composiciones farmacéuticas de la presente invención son fármacos terapéuticos útiles en la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o sus síntomas, incluyendo, pero no limitados a, donepecilo (Aricept™), memantina (Namenda™), rivastigmina (Exelon™), galantamina (Reminyl™ y R-flurbiprofeno (Flurizan™). Los compuestos y las composiciones según la invención también se podrían combinar con vacunas y anticuerpos para la prevención o el tratamiento de la AD.

35 Los compuestos de la invención se pueden coadministrar con 3APS.

IX. Métodos estándar para probar los compuestos de la invención.

40 Los compuestos según la invención se pueden analizar, probar o validar adicionalmente usando una variedad de ensayos in vitro o ensayos in vivo para confirmar su seguridad, biodisponibilidad, neuroprotección, su capacidad para suministrar 3APS, etc. Los siguientes son ilustrativos del tipo de ensayos biológicos que se pueden efectuar para valorar los presentes compuestos.

i) Determinación de la escisión enzimática de profármacos in vitro

45 Para profármacos administrados bucalmente, generalmente es deseable que el profármaco permanezca intacto (es decir, no escindido) mientras esté en el tracto gastrointestinal y se escinda (es decir, libere el fármaco originario) mientras esté en la circulación sistémica. Un nivel de estabilidad útil se puede determinar al menos en parte mediante el mecanismo y la cinética de absorción del profármaco por el tracto gastrointestinal. Un nivel de labilidad útil se puede determinar al menos en parte mediante la farmacocinética del profármaco y el fármaco originario en la circulación sistémica. En general, los profármacos que son más estables en un ensayo de Caco-2 S9 y/o pancreatina y son más lábiles en una preparación de plasma de rata, plasma humano, hígado de rata S9 y/o hígado humano S9 pueden ser útiles como un profármaco administrado bucalmente. Los resultados de las pruebas para determinar la escisión enzimática de profármacos in vitro se pueden usar para seleccionar profármacos para las pruebas in vivo.

55 ii) Biodisponibilidad de profármacos in vivo

60 Los profármacos que proporcionan una biodisponibilidad del correspondiente fármaco originario que es mayor que la biodisponibilidad proporcionada por una dosis equimolar del fármaco originario administrada a un paciente mediante la misma vía (p. ej., administración bucal) pueden ser útiles como agentes terapéuticos. La biodisponibilidad de los compuestos de la invención y del 3APS liberado se puede medir in vivo (seres humanos y animales de laboratorio) usando métodos muy conocidos en la especialidad. El Ejemplo 3 de la presente memoria proporciona un método ejemplar para valorar la biodisponibilidad en ratones.

65 iii) Ensayos in vivo: Modelos con animales

Se pueden usar diversos modelos con animales para la eficacia y/o la potencia del compuesto según la invención. Por

ejemplo, se han descrito ciertos modelos con animales transgénicos, por ejemplo, en las Patentes de EE. UU. nº 5.877.399, 5.612.486, 5.387.742, 5.720.936, 5.850.003, 5.877.015 y 5.811.633, y en Ganes et al., (Nature 1995, 373:523). Se prefieren modelos con animales que presentan características asociadas con la patofisiología de la AD. La administración de los compuestos inhibidores de la invención a los ratones transgénicos descritos en la presente memoria proporciona un método alternativo para demostrar la actividad inhibidora de los compuestos. También se prefiere la administración de los compuestos en un portador farmacéuticamente eficaz y a través de una ruta de administración que alcance el tejido elegido en una cantidad terapéutica apropiada.

iv) Toxicidad

Una variedad de diferentes parámetros se puede verificar para valorar la toxicidad. Ejemplos de tales parámetros incluyen, proliferación celular, verificar la activación de rutas celulares para respuestas toxicológicas mediante el análisis de la expresión de genes o proteínas, fragmentación de ADN, cambios en la composición de las membranas celulares, permeabilidad de la membrana, activación de componentes de receptores de la muerte o rutas de señalización aguas abajo (p. ej., caspasas), respuestas al estrés genéricas, activación de NF-kappaB y respuestas a mitógenos. Se usan ensayos relacionados para ensayar la apoptosis (un proceso de muerte celular programado) y la necrosis, incluyendo formación de cGMP y formación de NO.

La toxicidad y la eficacia terapéutica del compuesto o los compuestos y la composición o composiciones de la invención se puede determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos celulares o animales experimentales, p. ej., para determinar la LD50 (la dosis letal para 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxico y terapéutico es el índice terapéutico y se puede expresar como la relación LD50/ED50, y habitualmente es más eficaz un índice terapéutico mayor. Aunque se pueden usar agentes que presentan efectos secundarios tóxicos, se debe tener cuidado al diseñar un sistema de aporte que oriente tales agentes a la zona de tejido afectado a fin de minimizar el daño potencial a células no afectadas y, de ese modo, reducir los efectos secundarios.

v) Neuroprotección

Los siguientes son ilustrativos del tipo de ensayos biológicos que se pueden efectuar para valorar si un agente inhibidor tiene un efecto protector contra una lesión o enfermedad neuronal.

a. Cambios morfológicos

La apoptosis en muchos tipos de células se correlaciona con apariencias morfológicas alteradas. Ejemplos de tales alteraciones incluyen, vesiculación de la membrana plasmática, cambio de la conformación celular, pérdida de propiedades de adhesión al sustrato. Tales cambios son fácilmente detectables con un microscopio óptico. Las células que sufren apoptosis también se pueden detectar mediante la fragmentación y la desintegración de cromosomas. Estos cambios se pueden detectar usando microscopía óptica y/o tintes específicos para ADN o cromatina.

b. Permeabilidad alterada de la membrana

A menudo, las membranas de células que sufren apoptosis se hacen crecientemente permeables. Este cambio en las propiedades de la membrana se puede detectar fácilmente usando tintes vitales (p. ej., yoduro de propidio y azul tripán) tintes que se pueden usar para detectar la presencia de células necróticas. Por ejemplo, ciertos métodos utilizan un LIVE/DEAD™ Cytotoxicity Kit #2 fluorescente verde, disponible de Molecular Probes. El tinte reacciona específicamente con grupos amina celulares. En células necróticas, todo el contenido de amina libre está disponible para reaccionar con el tinte, dando como resultado así una tinción fluorescente intensa. En contraste, solo las aminas de la superficie celular de las células viables están disponibles para reaccionar con el tinte. De ahí que la intensidad de fluorescencia para células viables se reduzca significativamente para células necróticas (véase, p. ej., Haugland, 1996 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6ª ed., Molecular Probes, OR).

c. Disfunción del potencial de la membrana mitocondrial

Las mitocondrias proporcionan una regulación bioquímica directa e indirecta de diversos procesos celulares como la principal fuente de energía en células de organismos superiores. Estos procesos incluyen la actividad de la cadena de transporte de electrones, que conduce la fosforilación oxidativa para producir energía metabólica en forma de trifosfato de adenosina (es decir, ATP, por sus siglas en inglés). Una actividad mitocondrial alterada o defectuosa puede dar como resultado un colapso mitocondrial llamado "transición de la permeabilidad" o transición de la permeabilidad mitocondrial. Un funcionamiento mitocondrial apropiado requiere el mantenimiento del potencial de membrana a través de la membrana. La disipación del potencial de membrana evita la síntesis de ATP y así interrumpe o restringe la producción de una fuente de energía bioquímica vital.

Por consiguiente, una variedad de ensayos diseñados para valorar la toxicidad y la muerte celular implica verificar el efecto de un agente de prueba sobre los potenciales de la membrana mitocondrial o sobre la transición de la permeabilidad mitocondrial. Un enfoque es utilizar indicadores fluorescentes (véase, p. ej., Haugland, 1996 Handbook

of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 6ª ed., Molecular Probes, OR, pp. 266-274 y 589- 594). También se pueden utilizar diversas sondas no fluorescentes (véase, p. ej., Kamo et al. (1979) *J. Membrane Biol.* 49:105). Los potenciales de la membrana mitocondrial también se pueden determinar indirectamente a partir de la permeabilidad de la membrana mitocondrial (véase, p. ej., Quinn (1976) *The Molecular Biology of Cell Membranes*, University Park Press, Baltimore, Md., pp. 200-217). Una guía adicional sobre métodos para efectuar tales ensayos se proporciona en la publicación PCT WO 00/19200 de Dykens et al.

#### d. Activación de caspasas

La apoptosis es el proceso de muerte celular programada e implica la activación de un programa genético cuando las células ya no se necesitan o se han dañado gravemente. La apoptosis implica una cascada de episodios bioquímicos y está bajo la regulación de un número de genes diferentes. Un grupo de genes actúa como efectores de la apoptosis y se denominan la familia de genes de enzima convertidora de interleucina-1 $\beta$  (ICE). Estos genes codifican una familia de cisteína proteasas cuya actividad se incrementa en la apoptosis. La familia ICE de proteasas se denomina genéricamente enzimas caspasa. La "C" del nombre refleja el hecho de que las enzimas son cisteína proteasas, mientras que "caspasa" se refiere a la capacidad de estas enzimas para escindir residuos de ácido aspártico.

Por consiguiente, algunos ensayos para la apoptosis se basan en la observación de que las caspasas son inducidas durante la apoptosis. La inducción de estas enzimas se puede detectar verificando la escisión de sustratos específicamente reconocidos para estas enzimas. Se conoce un número de sustratos proteínicos tanto presentes en la naturaleza como sintéticos (véase, p. ej., Ellerby et al. (1997) *J. Neurosci.* 17:6165; Kluck, et al. (1997) *Science* 275:1132; Nicholson et al. (1995) *Nature* 376:37; y Rosen y Casciola-Rosen (1997) *J. Cell Biochem.* 64:50). Métodos para preparar un número de diferentes sustratos que se pueden utilizar en estos ensayos se describen en la Patente de EE. UU. nº 5.976.822. Esta patente también describe ensayos que se pueden efectuar usando células enteras que son modificables por ciertos de los dispositivos microfluídicos descritos en la presente memoria. Otros métodos que usan técnica de FRET se analizan en Mahajan, et al. (1999) *Chem. Biol.* 6:401-9; y Xu, et al. (1998) *Nucl. Acids. Res.* 26:2034-5.

#### e. Liberación de citocromo C

En células sanas, la membrana mitocondrial interna es impermeable a macromoléculas. Así, un indicador de la apoptosis celular es la liberación o fuga de citocromo C desde las mitocondrias. La detección de citocromo C se puede realizar usando métodos espectroscópicos debido a las propiedades de absorción inherentes de la proteína. Así, una opción de detección con los presentes dispositivos es poner las células dentro de un espacio receptor y verificar la absorbancia a una longitud de onda de absorción característica para citocromo C. Alternativamente, la proteína se puede detectar usando métodos inmunológicos estándar (p. ej., ensayos ELISA) con un anticuerpo que se enlaza específicamente a citocromo C (véase, p. ej., Liu et al. (1996) *Cell* 86:147).

#### f. Ensayos para la lisis celular

La fase final de la muerte celular es típicamente la lisis de la célula. Cuando las células mueren típicamente liberan una mezcla de sustancias químicas, incluyendo nucleótidos, y una variedad de otras sustancias (p. ej., proteínas y carbohidratos) a sus alrededores. Algunas de las sustancias liberadas incluyen ADP y ATP, así como la enzima adenilato ciclasa, que cataliza la conversión de ADP en ATP en presencia de ADP en exceso. Así, ciertos ensayos implican proporcionar suficiente ADP en el medio de ensayo para conducir el equilibrio hacia la generación de ATP que se puede detectar posteriormente a través de un número de diferentes medios. Uno de tales enfoques es utilizar un sistema de luciferina/luciferasa que es muy conocido por los expertos normales en la especialidad en el que la enzima luciferasa utiliza ATP y el sustrato luciferina para generar una señal fotométricamente detectable. Detalles adicionales relativos a ciertos ensayos de lisis celular que se pueden realizar se indican en la publicación PCT WO 00/70082.

#### g. Sistemas de modelo isquémico

Métodos para valorar si un compuesto puede conferir efectos neurológicos protectores contra la isquemia y la apoplejía son analizados por Aarts, et al. (*Science* 298:846-850, 2002). En general, este ensayo implica someter a las ratas a una oclusión de la arteria cerebral media (MCAO, por sus siglas en inglés) durante un período de tiempo relativamente corto (p. ej., aproximadamente 90 minutos). La MCAO se puede inducir usando diversos métodos, incluyendo un método de sutura intraluminal (véanse, p. ej., Longa, E. Z. et al. (1989) *Stroke* 20:84; y Belayev, L., et al. (1996) *Stroke* 27:1616). Una composición que contiene el inhibidor putativo se introduce en la rata usando métodos convencionales (p. ej., a través de inyección intravenosa). Para evaluar el efecto profiláctico de la composición, la composición se administra antes de realizar la MCAO. Si se va a evaluar la capacidad del compuesto para mitigar un episodio isquémico que ya se ha producido, la composición con el compuesto se introduce después de que se haya iniciado la MCAO. El alcance del infarto cerebral se evalúa a continuación usando diversas medidas de la función neurológica. Ejemplos de tales medidas incluyen la prueba de reflejo postural (Bederson, J. B. et al. (1986) *Stroke* 17:472) y la prueba de colocación de las extremidades anteriores (De Ryck, M. et al. (1989) *Stroke* 20:1383). También se describen en Aarts et al. métodos que valoran los efectos de la excitotoxicidad inducida por NMDA usando ensayos in vitro.

h. Ensayo de citotoxicidad de MTT

5 El ensayo de MTT es otro ensayo que se ha usado ampliamente para valorar la citotoxicidad en células neuronales. La citotoxicidad celular se puede valorar usando el ensayo del bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) (Trevigen, Gaithersburg, Md.) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

i. Medida de la viabilidad celular con azul tripán

10 La viabilidad celular se puede medir usando el método de exclusión con azul tripán (Yao et al., Brain Res., 889, 181-190 (2001)).

j. Determinación de niveles celulares de ATP

15 Los niveles celulares de ATP pueden ser indicativos de viabilidad celular. Las concentraciones celulares de ATP se pueden medir usando el ensayo de luminiscencia ATPLite-M<sup>®</sup> (Packard BioSciences Co.). Por ejemplo, en este ensayo, las células típicamente se cultivan sobre ViewPlate<sup>®</sup> negras de 96 pocillos y las concentraciones de ATP se miden en un contador TopCount NXT<sup>®</sup> (Packard BioSciences Co.) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

20 vi) Absorción gastrointestinal

La capacidad para ser absorbidos por el canal alimentario y/o el intestino de los compuestos o fármacos según la invención se pueden analizar, probar o validar adicionalmente si así se desea.

25 La permeabilidad y el transporte intestinal de un candidato a fármaco se puede estimar usando una variedad de modelos in vitro, in situ, así como in vivo (Balimane et al. (2000) J Pharmacol Toxicol Methods 44:385-401; Hidalgo I. (2001) Curr Top Med Chem 1:385-401, Hillgreen K, Kato A y Borchardt R. (1995) 15:83-109).

30 Por ejemplo, el ensayo de permeabilidad de membranas artificiales en paralelo (PAMPA, por sus siglas en inglés) y sistemas basados en células tales como células Caco-2 de riñón canino de Mardin-Darby (MDCK, por sus siglas en inglés) son los modelos in vitro más frecuentemente usados. El modelo de PAMPA consiste en un material filtrante hidrófobo revestido con una mezcla de lecitina/fosfolípidos disuelta en un disolvente orgánico inerte que crea una barrera lipídica artificial que imita al epitelio intestinal. Las células Caco-2, un adenocarcinoma de colon humano, sufren diferenciación enterocítica espontánea durante el cultivo y se convierten en células polarizadas con empalmes estrechos bien establecidos, asemejándose al epitelio intestinal de seres humanos. El modelo de células Caco-2 ha sido el modelo basado en células más popular y más extensivamente caracterizado para examinar la permeabilidad de fármacos tanto en la industrias como en las academias farmacéuticas. Alternativamente, se usan células MDCK, que también desarrollan empalmes estrechos y forman monocapas de células polarizadas.

40 También se podría realizar un estudio in situ tal como una perfusión intestinal para valorar la absorción de fármaco. Los segmentos intestinales aislados comprenden las células absortivas y las capas musculares subyacentes. Según se usa comúnmente, esta técnica solo permite el muestreo de la cara mucosa; se supone que la desaparición de fármaco es igual a la absorción de fármaco. Típicamente, un estudio de la absorción de un animal entero (estudio farmacocinético) se realizarán en paralelo con los estudios in vitro y/o in situ para valorar la permeabilidad intestinal. En general, se cree que la absorción de fármaco en animales es un buen vaticinio de la absorción en seres humanos.

vii) Toxicidad gastrointestinal

50 La toxicidad gastrointestinal (GI) de los compuestos o fármacos según la invención se puede analizar, probar o validar adicionalmente. La toxicidad gastrointestinal de un compuesto in vivo se puede establecer fiablemente a través de la puesta en práctica de un conjunto estándar de valoraciones toxicológicas generales. Generalmente, se usan directrices reguladoras de las pruebas de la UE, OCDE, ICH, FDA y JMOHW como material de referencia para la preparación de protocolos de estudio para tales valoraciones. En Norteamérica, las valoraciones toxicológicas generalmente se llevarán a cabo según the United States Food and Drug Administration Title 21 Code of Federal Regulations Part 58, Good Laboratory Practice for Non-clinical studies emitido el 22 de diciembre de 1978, Federal Register más enmiendas posteriores.

60 Dentro del contexto de tal valoración no clínica de la toxicidad de un compuesto particular, la toxicidad GI se puede valorar específicamente a través de la verificación del aumento de peso corporal, el examen aproximado de materiales emitidos por el sujeto de prueba (específicamente vómitos y heces) y la verificación del consumo de comida/agua (apetencia). Por otra parte, al terminar una valoración toxicológica no clínica, la retención y el procesamiento de tejidos del tracto GI procedentes de un sujeto o sujetos de prueba para la observación al microscopio, seguido por el examen histopatológico de dichos tejidos por un patólogo entrenado, es una herramienta útil complementaria a las susodichas observaciones "en vivo".

65

## viii) Cruce de la barrera hematoencefálica (BBB)

La barrera hematoencefálica (BBB) es un sistema de barrera muy especializado de las células endoteliales que separa la sangre de las células cerebrales subyacentes, proporcionando protección a las células cerebrales y preservando la hemostasia cerebral. El endotelio cerebral tiene una compleja disposición de empalmes estrechos entre las células que restringen el paso de moléculas. Típicamente, la BBB es permeable a moléculas pequeñas y lipófilas, pero generalmente las moléculas más grandes no son transportadas a su través a menos que haya un sistema de transporte activo disponible. Así, se produce uno de los obstáculos para el aporte de fármacos. Un problema adicional son los sistemas de salida de fármacos muy eficaces (glicoproteína P), que bombean el fármaco retirándolo de las células.

La capacidad para cruzar la BBB de los compuestos según la invención se puede analizar, probar o validar adicionalmente si así se desea. Se pueden emplear muchos métodos *in vitro*, *in vivo* e informáticos durante el desarrollo de fármacos para imitar la BBB (Lohmann et al. (2002) Predicting blood-brain barrier permeability of drugs: evaluation of different *in vitro* assays. *J Drug Target* 10:263-276; Nicolazzo et al. (2006) Methods to assess drug permeability across the blood-brain barrier. *J Pharm Pharmacol* 58:281-293). Modelos *in vitro* incluyen el cultivo primario de células endoteliales y líneas celulares inmortalizadas tales como Caco-2, BMEC, MDCK. Estas células son útiles como un método de identificación sistemática y pueden clasificar los compuestos en orden de permeabilidad para la BBB. Modelos *in vivo* tales como la inyección o perfusión individual de la arteria carótida interna, la inyección intravenosa en bolo, el índice de salida del cerebro y la microdiálisis intracerebral proporcionan información más precisa relativa a la captación cerebral, y éstos pueden ser complementados con nuevas técnicas de diagnóstico por imagen (tales como diagnóstico por imagen de resonancia magnética y tomografía de emisión de positrones), aunque tales métodos no son aptos para la valoración de alto rendimiento de la permeabilidad.

## ix) Nivel en cerebro y CSF

Los niveles en cerebro y/o fluido cerebroespinal (CSF) de los compuestos o fármacos según la invención se pueden valorar, medir o estimar usando diversos modelos, métodos y ensayos (véanse Potchoiba MJ y Nocerini, MR (2004) *DMD* 32:1190-1198; Orlowska-Madjack M. (2004) *Acta Neurobiol Exp* 64: 177-188; y Hocht, C, Opezza, JA y Taira, CA (2004) *Curr Drug Discov Technol* 1:269-85)

Una de las técnicas más comunes es probablemente un muestreo cerebral después de un estudio de absorción de animales enteros (farmacocinética). Por ejemplo, los perfiles farmacocinéticos (PK) del compuesto de la invención se podrían investigar usando estudios PK no clínicos típicos en ratones. Brevemente, en diferentes momentos después de las administraciones intravenosa, subcutánea y bucal, se recogen muestras de cerebro, CSF y plasma. A continuación, las muestras de cerebro, CSF y plasma se analizan mediante LC/MS para determinar los perfiles de concentración-tiempo del compuesto.

También se podrían usar alternativas tales como diálisis cerebral o distribución de un compuesto radiomarcado con o sin autorradioluminografía. Un ejemplo típico es un estudio de distribución en tejidos para valorar la eliminación con el transcurso del tiempo de la radiactividad de los tejidos después de la administración de una cantidad conocida de compuesto radiomarcado, se puede determinar el porcentaje de la dosis original transportado al cerebro o el CSF. Por otra parte, la autorradioluminografía de criosecciones que contienen tejidos cerebrales con un amplio intervalo de concentraciones de radiactividad se puede cuantificar fácilmente para determinar los niveles cerebrales de un fármaco.

Alternativamente, la microdiálisis ofrece un modo de retirar fármacos del cerebro. El principio de la microdiálisis se basa en la difusión de moléculas a través de poros de pequeño diámetro de un tubo de membrana semipermeable conectado a una sonda que está implantada en un área cerebral definida. La sonda está conectada a una bomba de perfusión y se perfunde con un líquido, que se equilibra con el fluido de fuera del tubo mediante difusión en ambas direcciones. Un análisis cuantitativo de fármaco en los microdializados recogidos en fracciones refleja su concentración en el fluido.

## Ejemplos

Los Ejemplos indicados en la presente memoria posteriormente proporcionan síntesis ejemplares de ciertos compuestos no deuterados representativos de la invención. También se proporcionan métodos ejemplares para ensayar la estabilidad *in vitro*, el metabolismo de los microsomas y la biodisponibilidad en ratones de los compuestos de la invención.

A menos que se indique otra cosa, se debe entender que todos los números que expresen cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, concentraciones, propiedades, etc. usados en la memoria descriptiva y las reivindicaciones están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por lo menos, cada parámetro numérico se debe considerar al menos a la luz del número de dígitos significativos presentados y aplicando técnicas de redondeo normales. Según esto, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos indicados en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas son aproximaciones que pueden variar dependiendo de las propiedades que se busca obtener. A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que establecen el amplio alcance de las realizaciones son aproximaciones, los valores numéricos indicados en los ejemplos específicos se presentan tan precisamente como sea posible. Sin embargo, cualquier valor numérico contiene inherentemente ciertos

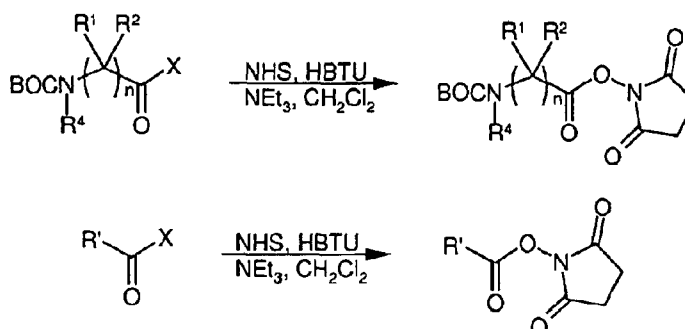
errores resultantes de variaciones en los experimentos, las medidas de prueba, los análisis estadísticos y demás.

Los siguientes ejemplos detallados describen cómo preparar los diversos compuestos y/o realizar los diversos procedimientos de la invención y se deben considerar meramente ilustrativos, y de ningún modo limitaciones de la divulgación precedente. Los expertos en la especialidad apreciarán inmediatamente variaciones apropiadas de los procedimientos tanto en cuanto a los reaccionantes como en cuanto a las condiciones y técnicas de reacción. En algunos casos, los compuestos pueden estar disponibles comercialmente.

Ejemplo 1-A: Síntesis química de profármacos de aminoácido

Según esto, los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar cómo se pueden preparar algunos profármacos de aminoácido según los compuestos de la invención.

Preparación de éster de N-hidroxisuccinimida

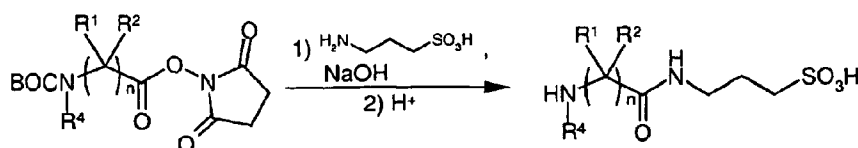


Se añadió HBTU (hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio, 4.17 g, 11 mmol) a una solución agitada de aminoácido protegido con Boc en N o un ácido carboxílico (10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) seguido por la adición de trietilamina (1,53 mL, 11 mmol) y N-hidroxisuccinimida (NHS, 1.26 g, 11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y a continuación se diluyó con HCl (1 N) y EtOAc (acetato de etilo). La capa orgánica se aisló, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró. El material residual se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido sobre gel de sílice usando hexanos-EtOAc como eluyente para proporcionar el correspondiente éster de N-hidroxisuccinimida con buen rendimiento (aproximadamente de 70 a 88%).

Procedimientos generales para la preparación de profármacos de aminoácido de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (Procedimientos A a D):

Los Procedimientos A a D se usaron en diferentes combinaciones, para producir compuestos ejemplares de la invención. Los resultados para la preparación de los compuestos A a Y usando estos procedimientos se resumen en la Tabla 2 posteriormente.

Procedimiento A:



Una solución del éster de N-hidroxisuccinimida de un aminoácido protegido con Boc en N o un ácido carboxílico (48 mmol, 1,2 eq.) en acetonitrilo o acetona (50 mL) se añadió lentamente a una solución de 3APS, ácido 3-amino-1-propanosulfónico, 40 mmol, 1 eq. en NaOH (hidróxido sódico, 23 mL, 1,2 eq.) 2 N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad. El material residual se agitó con Et<sub>2</sub>O (éter dietílico, 150 mL) a reflujo durante 1h. Después de que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, el material sólido se filtró y se secó a vacío, y se purificó adicionalmente según uno de los siguientes procedimientos de trabajo:

(i) El material sólido se disolvió en agua (25 mL). La solución se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico Marathon™ C de Dowex™ (fuertemente ácida, 110 g (5 eq.), prelavada). Las fracciones ácidas fuertes se combinaron y se trataron con HCl concentrado (10 mL). La mezcla se agitó a 50°C durante 30 minutos, y a continuación se concentró hasta sequedad. El material residual se coevaporó con EtOH (etanol) para retirar completamente el agua. Se añadió EtOH (100 mL) al residuo. La mezcla se agitó a reflujo durante 1h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. El material sólido se recogió mediante filtración. El material sólido se disolvió en agua (10 mL). La solución se añadió gota a gota a EtOH (100 mL). El producto cristalizaba lentamente. La suspensión se agitó a

temperatura ambiente durante 30 minutos. El material sólido se recogió mediante filtración y se secó en un horno de vacío (60°C).

5 (ii) El material sólido se disolvió en agua (25 mL). La solución se hizo pasar a través de una columna de intercambio iónico Marathon™ C de Dowex™ (fuertemente ácida, 110 g (5 eq.), prelavada). Las fracciones ácidas fuertes se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía de desarrollo rápido en fase inversa (columna Biotage™ SP-1, C18). Para un compuesto que contenía éster, el producto final se obtuvo después de la retirada del disolvente de las fracciones correspondientes; de otro modo, véase a (iii).

10 (iii) El material residual procedente de la etapa (ii) anterior se agitó con HCl 4 N (3 mL) a 50°C durante 1h. Aparecía un precipitado sólido blanco. Después de que la mezcla se enfriara hasta temperatura ambiente, el material sólido se recogió mediante filtración, se lavó y se secó a vacío, para proporcionar el producto final

Procedimiento B:

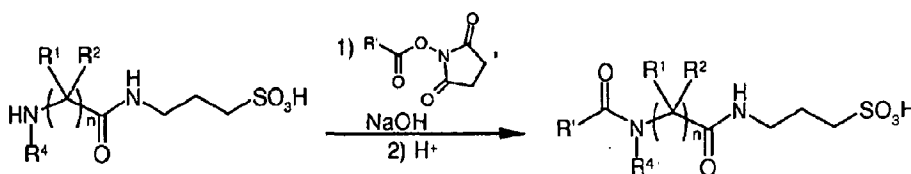
15 Se añadió una solución de 3APS (como sal sódica) (3,3 mmol) en agua (5 mL) a una solución agitada de un éster de N-hidroxisuccinimida (3 mmol) en una mezcla de H<sub>2</sub>O/tetrahidrofurano/CH<sub>3</sub>CN (10/10/10 mL) seguido por la adición de una solución 1 M de carbonato potásico (3 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, seguido por la adición de EtOAc. La capa acuosa se aisló y se concentró hasta un residuo. El material residual se purificó mediante una  
20 columna de gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (80-20) como eluyente para dar el correspondiente producto protegido con Boc en N. El producto protegido con Boc en N purificado se disolvió en diclorometano (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 mL) seguido por la adición de TFA (ácido trifluoroacético, 5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material sólido residual se suspendió en una cantidad mínima de etanol y la mezcla se agitó durante 1h bajo reflujo. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. El material sólido se recogió  
25 mediante filtración, se lavó con etanol y se secó bajo alto vacío para proporcionar el compuesto final.

Procedimiento C:

30 Se añadió Pd al 10%/C (2,15 g) al producto purificado que contenía grupo de protección de éster bencílico procedente del procedimiento A o B (3,5 mmol) en HCl 2 N (500 mL) y MeOH (500 mL). La mezcla se agitó bajo hidrógeno (1 atm.) durante la noche. La suspensión se filtró (Celite™). La torta filtrante se lavó con agua (2 x 25 mL). El filtrado y el lavado se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida. El material residual se purificó mediante HPLC en fase inversa (columna C18, acetonitrilo/agua 0-15%). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se liofilizaron, para dar el producto final.

35 Procedimiento D:

40 Este procedimiento se usa para producir profármacos de Fórmulas I a VI que tienen más de un aminoácido acoplado a 3APS. La etapa (i) o (ii) se repite según sea necesario para obtener el compuesto deseado.



45 (i) El producto procedente de los Procedimientos A, B o C se hace reaccionar adicionalmente con otro éster de N-hidroxisuccinimida siguiendo el Procedimiento A(i).

(ii) El producto procedente de los Procedimientos A, B o C se hizo reaccionar adicionalmente con otro éster de N-hidroxisuccinimida siguiendo el Procedimiento B.

50 Tabla 5. Síntesis y caracterización de profármacos de aminoácido ejemplares, de los cuales A2-A20 son profármacos según la invención

ID	Procedimiento Sintético	NMR (ppm; 1H 500 MHz; 13C 125 MHz) MS (ionización con electropulverización)
A1	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,55-1,61 (m, 2H), 2,40-2,48 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 2H), 3,04-3,14 (m, 2H), 3,95-3,98 (m, 1H), 7,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,197,27 (m, 3H); 13C NMR (D2O) δ 23,76, 37,02, 38,21, 48,36, 54,79, 128,19, 129,33, 129,42, 134,01, 168,94; m/z 285 (M-1).

ES 2 967 330 T3

ID	Procedimiento Sintético	NMR (ppm; 1H 500 MHz; 13C 125 MHz) MS (ionización con electropulverización)
A2	A(i)	1H NMR (D2O) δ 0,87-0,90 (m, 6H), 1,83 (qt, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02-2,09 (m, 1H), 2,79 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,60 (d, J = 6,3 Hz, 2H); 13C NMR (D2O) δ 17,20, 17,77, 24,11, 30,00, 38,29, 48,63, 58,96, 169,35; m/z 237 (M-1).
A3	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,82 (qt, J = 7,2 Hz, 2H), 1,90-1,95 (m, 3H), 2,28-2,33 (m, 1H), 2,78 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,22-3,33 (m, 4H), 4,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 13C NMR (D2O) δ 23,95, 24,07, 29,85, 38,49, 46,57, 48,53, 60,00, 169,64; m/z 235 (M-1).
A4	A(ii)	1H NMR (D2O) δ 1,30 (qt, J = 8,1 Hz, 2H), 1,57 (qt, J = 7,8 Hz, 2H), 1,75-1,85 (m, 4H), 2,77-280 (m, 2H), 2,87 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,17 (qt, J = 6,7 Hz, 1H), 3,31 (qt, J = 6,8 Hz, 1H), 3,83 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 13C NMR (D2O) δ 21,47, 24,12, 30,49, 38,30, 39,18, 48,63, 53,28, 169,66; m/z 266 (M-1).
A5	B	1H NMR (DMSO-d6) δ 0,81 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 7,84 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 1,5 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H); 13C NMR (DMSO-d6) δ 21,48, 21,78, 24,17, 38,42, 40,08, 48,66, 52,35, 170,53; m/z 251 (M-1).
A6	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,84 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 13C NMR (D2O) δ 14,18, 24,07, 28,44, 30,09, 38,41, 48,61, 52,66, 169,46; m/z 269 (M-1).
A7	B y C	1H NMR (D2O) δ 1,81 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,97 (t, J = 5,0 Hz, 1H); 13C NMR (D2O) δ 24,10, 38,39, 48,55, 54,85, 60,44, 167,97; m/z 225 (M-1).
A8	A(i)	1H NMR (D2O) δ 3,90 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,78 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (d, 3H, J = 7 Hz); 13C NMR (D2O) δ 170,90, 49,30, 48,55, 38,28, 24,10, 16,65; m/z 209 (M-1).
A9	A(i)	1H NMR (D2O) δ 3,90 (q, 1H, J = 7 Hz), 3,23 (t, 2H, J = 7 Hz), 2,78 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,38 (d, 3H, J = 7 Hz); 13C NMR (D2O) δ 170,90, 49,30, 48,55, 38,28, 24,10, 16,65; m/z 209 (M-1).
A10	B	1H NMR (D2O) δ 1,82 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,67 (s, 2H); 13C NMR (D2O) δ 24,13, 38,26, 40,57, 48,55, 167,08; m/z 195 (M-1).
A11	A(i)	1H NMR (D2O) δ 0,80 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,86 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,12 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,83 (m, 3H), 2,79 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,68 (d, 1H, J = 5,9 Hz); 13C NMR (D2O) δ 10,59, 14,22, 24,11, 24,37, 36,38, 38,29, 48,64, 58,00, 169,35; m/z 251 (M-1).
A12	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,84 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,04 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,94 (t, J = 6,6 Hz, 1H); 13C NMR (D2O) δ 14,18, 24,06, 28,42, 30,07, 38,41, 48,60, 52,66, 169,42; m/z 269 (M-1).
A13	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,70 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 4,06 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 7,30 (s, 1H), 8,55 (d, J = 1,5 Hz, 1H); 13C NMR (D2O) δ 23,94, 26,27, 38,36, 48,43, 52,59, 118,40, 126,36, 134,60, 167,96; m/z 275 (M-1).
A14	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,46 (s, 6H), 1,83 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 2H); 13C NMR (D2O) δ 23,44, 24,08, 38,54, 48,61, 57,21, 173,20; m/z 223 (M-1).
A15	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,74 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,23 (m, 1H), 4,95 (s, 1H), 7,38 (m, 5H); 13C NMR (D2O) δ 24,00, 38,35, 48,38, 56,84, 128,05, 129,87, 130,52, 132,46, 168,90; m/z 271 (M-1).
A16	A(i)	1H NMR (D2O) δ 1,49 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 4,01 (m, 1H), 7,05 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 7,14 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,47 (m, 1H); 13C NMR (D2O) δ 23,60, 27,14, 38,32, 48,16, 54,12, 106,83, 112,32, 118,23, 119,70, 122,35, 125,18, 126,63, 136,37, 139,57; m/z 324 (M-1).
A17	A(iii) y a continuación C	1H NMR (D2O) δ 1,66 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,92 (m, 1H), 3,04 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,95 (t, 1H, J = 6,3 Hz), 6,77 (d, 2H, J 8,8 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 8,3 Hz); 13C NMR (D2O) δ 23,91, 36,29, 38,25, 48,42, 54,95, 116,07, 125,88, 130,91, 155,29, 169,56; m/z 301 (M-1).
A18	B	1H NMR (D2O) δ 1,77 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 3,19 (t, m2H), 3,75 (m, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,42 y 4,65 (AB, J = 12,2 Hz, 2H), 7,26-7,33 (m, 5H); 13C NMR (D2O) δ 24,10, 38,43, 53,23, 67,39, 73,28, 128,63, 128,67, 128,96, 136,86, 167,55; m/z 315 (M-1).

ID	Procedimiento Sintético	NMR (ppm; 1H 500 MHz; 13C 125 MHz) MS (ionización con electropulverización)
A19	A(ii)	1H NMR (D2O) $\delta$ 7,3 - 7,2 (m, 5H), 5,05 (s, 2H), 3,83 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 3,21 (qn, J = 7 Hz, 1H), 3,08 (qn, J = 7 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7 Hz, 2H), 2,05 (q, J = 7 Hz, 2H), 1,78 (m, 2H); m/z 357 (M-1).
A20	B	1H NMR (D2O) $\delta$ 1,78-1,85 (m, 4H), 2,24 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,88 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 13C NMR (D2O) $\delta$ 23,21, 24,16, 32,70, 38,16, 38,98, 48,65, 175,06; m/z 223 (M-1).
A22		1H NMR (D2O) $\delta$ 1,84 (qn, 2H, J = 7 Hz), 2,78 (dd, 2H, J = 8,0, 6 Hz), 2,85 (ABX, 2H, J = 5,5, 7,3, 16,8 Hz), 3,24 (m, 2H), 3,61 (dd, 1H, J = 5,5, 7,3 Hz); 13C NMR (D2O) $\delta$ 24,05, 35,42, 38,46, 48,53, 50,04, 169, 171.
A28		1H NMR (D2O) $\delta$ 0,8 - 0,9 (m, 12H), 1,81 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,77 (t, 2H, J = 8,0 Hz), 3,20 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,73 (d, 1H, J = 6,1 Hz), 3,87 (d, 1H, J = 8,9 Hz); 13C NMR (D2O) $\delta$ 16,93, 17,82, 18,36, 24,21, 29,77, 30,27, 38,08, 48,72, 58,42, 60,66, 169,45, 173,07

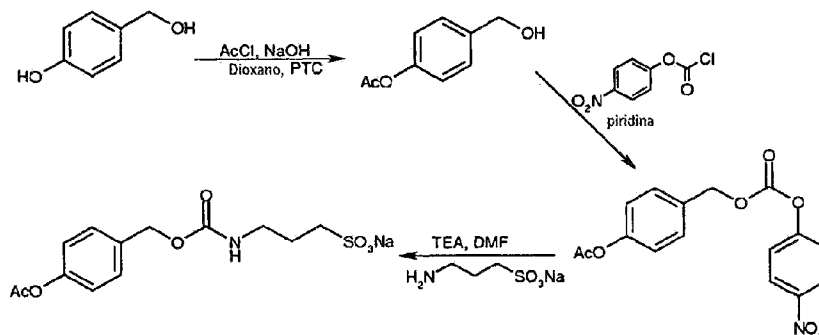
Ejemplo 1-B: Síntesis química de profármacos de carbamato (no según la invención)

Según esto, los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar cómo se pueden preparar algunos profármacos de carbamato.

Procedimientos sintéticos generales

Procedimiento A:

Preparación de la sal sódica del compuesto C1 (sal sódica de ácido 3-(p-acetiloxibenciloxycarbonil)amino-1-propanosulfónico)



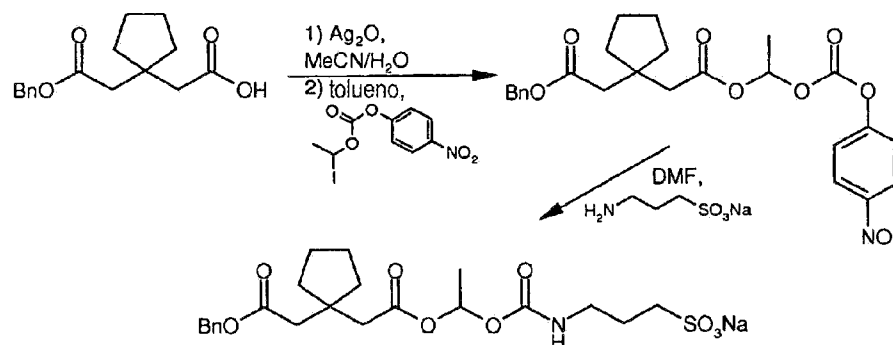
Etapa 1: Se añadió cloruro de acetilo (3,0 mL, 42 mmol, 1 eq.) a una mezcla de alcohol 4-hidroxibencilico (5,3 g, 42 mmol), hidróxido sódico (1,7 g, 42 mmol, 1 eq.) e hidrogenosulfato de tetrabutilamonio (7 g, 0,5 eq.) en dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y el disolvente se evaporó. El residuo se disolvió en agua y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para dar un aceite incoloro. La purificación (cromatografía de desarrollo rápido; hexano/EtOAc, modo de gradiente) proporcionaba el correspondiente monoacetato (2,2 g, 32%).

Etapa 2: Se añadió gota a gota piridina anhidra (1,1 mL, 13 mmol, 1 eq.) a una mezcla agitada de clorocarbonato de p-nitrofenilo (4,0 g, 20 mmol, 1.5 eq.) y el monoacetato (procedente de la etapa 1: 2,2 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF, 25 mL). Se formaba un precipitado blanco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material sólido se retiró mediante filtración y se lavó con THF. El filtrado y el lavado se combinaron; y el disolvente se retiró a vacío. El material residual se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (hexanos/EtOAc, 80/20) para proporcionar el correspondiente carbonato (2,8 g, 62%).

Etapa 3: El carbonato preparado en la etapa 2 (2,2 g, 6,7 mmol, 2 eq.) se añadió a una mezcla de sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (538 mg, 3,32 mmol) y trietilamina (0,90 ml, 6,7 mmol, 2 eq.) en N,N-dimetilformamida (DMF, 10 mL) seca. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró mediante evaporación. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se lavó dos veces con EtOAc y a continuación se liofilizó. La purificación por HPLC (acetonitrilo/agua, 20/80 a 90/10) del residuo liofilizado proporcionaba el compuesto del epígrafe (396 mg, 33%):  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm 1,83-1,89 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,84-2,87 (m, 2H), 3,19-3,21 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

## Procedimiento B:

5 Preparación de la sal sódica del compuesto C6 (sal sódica de ácido 4-aza-7-metil-15-fenil-11,11-tetrametilen-6,8,14-trioxa-5,9,13-trioxa-1-pentadecanosulfónico)



10 Etapa 1: Se añadieron éster monobencílico de ácido 3,3-tetrametilenglutárico (4,26 g; 15,4 mmol, preparado calentando durante la noche el anhídrido cíclico y alcohol bencílico en dioxano a 80°C en presencia de trietilamina) y óxido de plata (2,13 g; 9,22 mmol) a una mezcla de acetonitrilo (40 mL) y agua (20 mL). La mezcla se calentó a 70°C durante 3 h y a continuación se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un bloque de Celite™. El filtrado se evaporó para proporcionar el carboxilato de plata bruto (2,19 g, 37%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

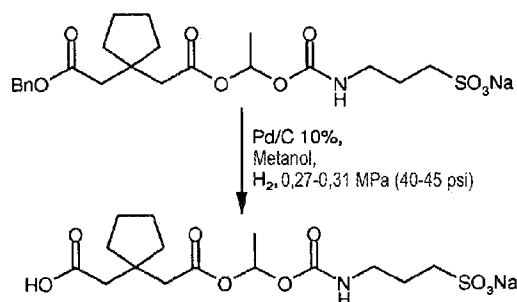
15 Etapa 2: Una mezcla del carboxilato de plata (2,19 g, 5,71 mmol; procedente de la etapa 1) y el reactivo de carbamatación (1,00 g; 2,95 mmol; para la preparación, véase en el Procedimiento E), en tolueno seco (100 mL) se calentó a 50°C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un bloque de Celite™ y el filtrado se evaporó para proporcionar un residuo sólido, que se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido usando hexano/EtOAc (80/20), dando el producto intermedio deseado (0,915 g, 64%).

20 Etapa 3: Se añadió sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (300 mg; 1,85 mmol) a una solución en DMF seco (5mL) del producto intermedio procedente de la etapa 2 (0,915 g; 1,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró mediante evaporación. El material residual se purificó mediante HPLC preparativa para suministrar, después de la liofilización, el compuesto del epígrafe (632 mg, 66%): <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,39 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,64-1,59 (m, 8 H), 1,97-1,91 (m, 2H), 2,49 (qAB, J= 15,1 Hz, 2H), 2,57 (qAB, J= 15,1 Hz, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 6,74 (q, J = 5,9 Hz, 1H), 7,38-7,29 (m, 5H).

30 Otros compuestos preparados según este procedimiento (Procedimiento B) se purificaron bien mediante precipitación usando metanol y éter (protocolo (b)), bien mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo/agua (10/90 a 90/10) a lo largo de 40 minutos a 50 mL/min. (protocolo (a)) o bien mediante cromatografía de desarrollo rápido en fase normal (protocolo (c)).

## Procedimiento C:

35 Preparación de la sal sódica del compuesto C2 (sal sódica de ácido 4-aza-12-carboxi-6,8-dioxa-5,9-dioxo-7-metil-11,11-tetrametilen-1-dodecanosulfónico)

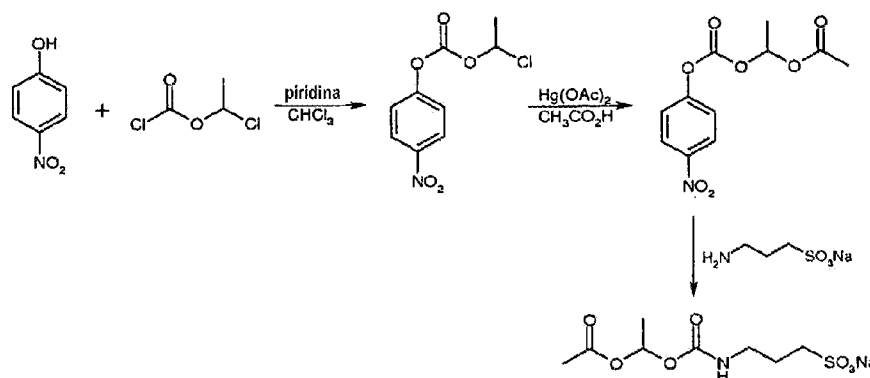


40 El éster bencílico correspondiente del compuesto del epígrafe (344 mg; 0,678 mmol) en metanol (5 mL) se

hidrogenizó en presencia de Pd/C al 10% (100 mg) a 0,27-0,31 MPa (40-45 psi) durante 1h. La mezcla se filtró (Celite™) y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El material residual se disolvió en agua y la solución acuosa se liofilizó, dando el compuesto del epígrafe (242 mg, 86%): <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,43 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,66-1,63 (m, 8H), 1,98-1,92 (m, 2H), 2,49 (qAB, J = 15,6 Hz, 2H), 2,55 (qAB, J = 15,1 Hz, 2H), 2,83-2,80 (m, 2H), 3,24-3,21 (m, 2H), 6,77 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 5,4, N-H).

Procedimiento D:

Preparación de la sal sódica del compuesto C19 (sal sódica de ácido 4-aza-7-metil-6,8,-dioxo-5,9-dioxo-1-decanosulfónico)



Etapa 1: Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (7,8 g, 72 mmol, 1 eq.) a una solución enfriada con hielo de p-nitrofenol (10 g, 72 mmol) en cloroformo (100 mL), seguido por la adición gota a gota de piridina (8,8 ml, 108 mmol, 1,5 eq.) a lo largo de un período de 20 min. La mezcla se agitó en el baño enfriado con hielo durante 15 min, y a continuación a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se lavó secuencialmente con agua, ácido clorhídrico 1 N, agua, hidróxido sódico 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite amarillo que, al reposar, cristalizaba para proporcionar el correspondiente carbonato de cloroetilo (15,5 g, 88%).

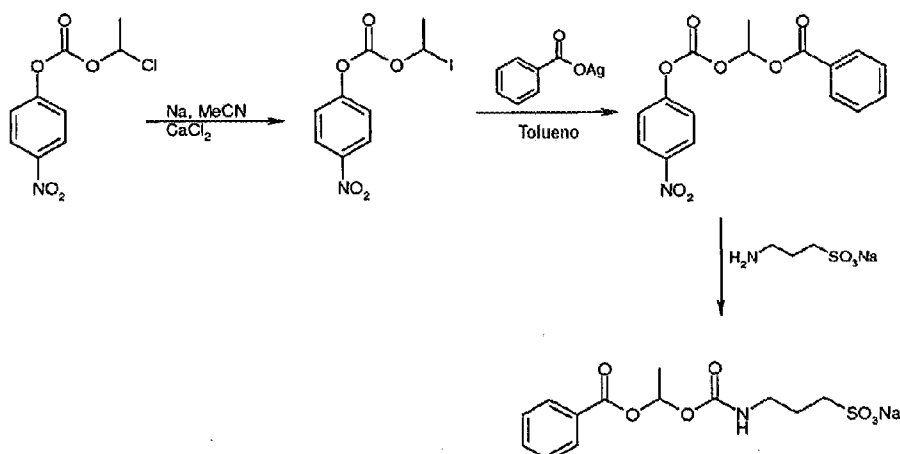
Etapa 2: A una disolución del carbonato de cloroetilo obtenido de la etapa 1 (6,2 g, 25 mmol) en ácido acético (150 mL) se añadió acetato de mercurio (9,6 g, 30 mmol, 1,2 eq.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El material residual se transfirió a éter y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de éter se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró para dar un aceite amarillo espeso. La purificación del aceite mediante cromatografía de desarrollo rápido (hexano/EtOAc, 95/5) daba el correspondiente carbonato de acetiloxietilo (6,3 g, 94%) como un aceite incoloro.

Etapa 3: El carbonato de acetiloxietilo obtenido de la etapa 2 (1,2 g, 4,3 mmol, 1,1 eq.) se añadió a una solución de sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (0,63 g, 3,9 mmol) en DMF (10 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó. El residuo se trituró varias veces con éter y se convirtió en un sólido. El material sólido se recogió mediante filtración para dar el compuesto del epígrafe (840 mg, 74%): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1,42 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,92-1,98 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,80-2,83 (m, 2H), 3,20-3,24 (m, 2H), 6,73 (q, J = 5,4 Hz, 1H).

Otros compuestos preparados según este procedimiento (Procedimiento D) se purificaron bien mediante extracción de EtOAc/agua seguida por liofilización de la fase acuosa, bien purificación por HPLC en fase inversa usando acetonitrilo/agua (10/90 a 90/10) en 40 minutos a 50 mL/min. o bien trituración/precipitación con éter:

Procedimiento E:

Preparación de la sal sódica del compuesto C16 (sal sódica de ácido 4-aza-7-metil-6,8,-dioxo-5,9,-dioxo-9-fenil-1-nonanosulfónico)



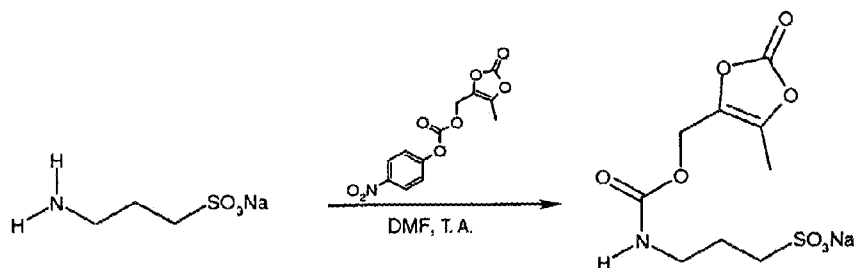
Etapa 1: Se añadió yoduro sódico (14 g, 92 mmol, 3 eq.) a la mezcla del carbonato de cloroetilo (7,5 g, 31 mmol; para la preparación, véase en el Procedimiento D) y cloruro cálcico triturado (10 g, 92 mmol, 3 eq.) en acetonitrilo (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 4 días, seguido por filtración a través de un bloque de Celite™. El filtrado se concentró para dar un residuo gomoso rojo. La purificación mediante cromatografía de desarrollo rápido usando EtOAc/hexano en un modo de gradiente proporcionaba el correspondiente carbonato de yodoetilo (6 g, 59%) como un aceite amarillo claro.

Etapa 2: Se añadió benzoato de plata (5,5 g, 24 mmol, 2 eq.) a una solución del carbamato de yodoetilo obtenido anteriormente (4 g, 12 mmol) en tolueno (50 mL). La mezcla de reacción se agitó a 55°C durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de un bloque de Celite™ y se lavó con tolueno. El filtrado se concentró para dar un aceite pardo. Dos purificaciones repetidas mediante cromatografía de desarrollo rápido usando hexano/EtOAc (90/10) proporcionaban el correspondiente benzoato (0,98 g, 25%) con alta pureza.

Etapa 3: El benzoato obtenido anteriormente (0,98 g, 2,9 mmol, 1,1 eq., procedente de la etapa 2) se añadió a una solución de sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (0,43 g, 2,7 mmol) en DMF (10 mL). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en agua. La solución acuosa se extrajo varias veces con EtOAc. La fase acuosa se liofilizó para dar un residuo, que se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua; de 10/90 a 90/10, en 40 minutos a 50 mL/min.), dando el compuesto del epígrafe (256 mg): <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 1,48 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,76-2,79 (m, 2H), 3,08-3,14 (m, 2H), 6,83 (q, J = 5,4 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 2H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,89-7,91 (m, 2H).

Procedimiento F:

Preparación de la sal sódica del Compuesto C26 (sal sódica de ácido 3-(((5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metoxi]carbonil)amino)-1-propanosulfónico)



Una mezcla de la sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (532 mg; 3,30 mmol) y el carbonato (1,10 g; 3,73 mmol; ref., J. Med. Chem., 1996, 39, 480-486) en DMF seca (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró a vacío. Se añadió metanol (10 mL) al material residual, seguido por la adición de éter (75 mL). El sólido formado se recogió mediante filtración y se secó durante la noche. El sólido se disolvió de nuevo en metanol (10 mL) y se precipitó con éter (50 mL). El material sólido se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del epígrafe (260 mg, 25%) como un sólido blanco liofilizado: <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 1,98-1,92 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 3,22 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,86 (s, 2H).

Tabla 6. Síntesis y caracterización de profármacos de carbamato ejemplares no según la invención

ID	Procedimiento Sintético	Protocolo de purificación*	m/z (ES <sup>-</sup> ) (M-H o M-Na) <sup>†</sup>
C1	A	(a)	330,0
C2	C	(d)	394,0
C3	B, C	(a)	408,5
C4	C	(d)	326,1
C5	B	(a)	416,0
C6	B	(a)	484,0
C7	B	(a)	458,3
C8	C	(d)	368,5
C9	C	(d)	354,0
C10	B	(a)	444,1
C11	C	(d)	340,1
C12	B	(b) y (a)	430,2
C13	B	(b) y (a)	378,0
C14	B	(b) y (a)	372,0
C15	D	(a)	310,2
C16	E	(a)	330,2
C17	D	(a)	336,2
C18	D	(b)	296,2
C19	D	(b)	268,1
C20	D	(a)	378,1
C21	D	(a)	310,1
C22	D	(a)	296,1
C23	D	(a)	338,1
C24	D	(a)	310,0
C25	E	(b)	253,9
C26	F	(b) y (a)	294,0

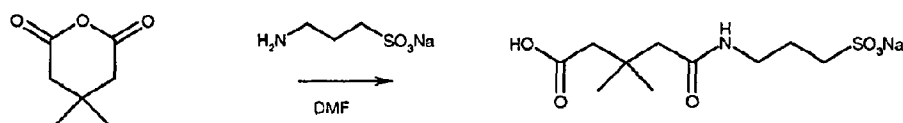
\* (a), HPLC; (b), precipitación; (c), cromatografía de desarrollo rápido; (d), filtración; (e), extracción, † los compuestos se sintetizaron como la forma ácida o como la forma de sal sódica.

Ejemplo 1-C: Síntesis química de profármacos de amida que no es de aminoácido (no según la invención)

Según esto, los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar cómo se pueden preparar algunos profármacos de amida que no es de aminoácido.

Procedimiento A:

Preparación de la sal sódica del Compuesto B3 (sal sódica de ácido 3,3-dimetil-5-oxo-5-[(3-sulfopropil)amino]pentanoico)



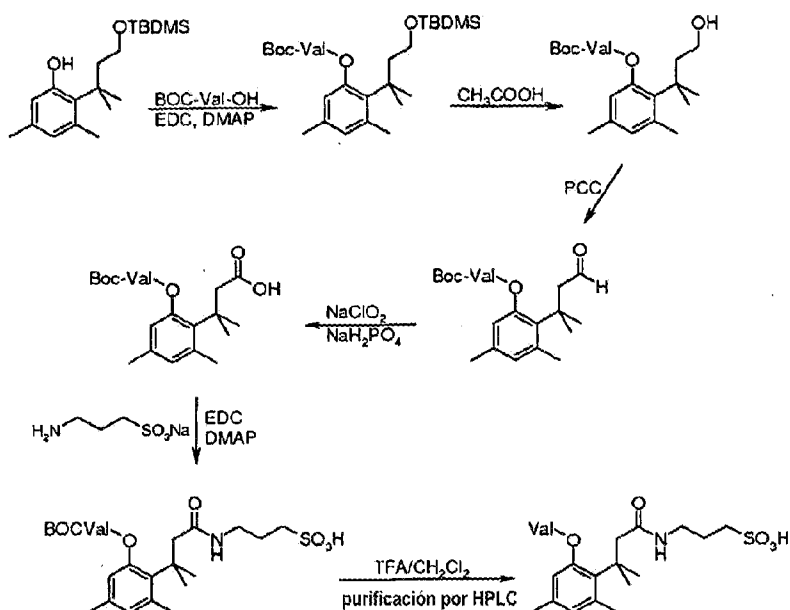
Una mezcla del anhídrido 3,3-dimetilglutárico (1,0 g; 7,0 mmol) y sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (0,950 g; 5,86 mmol) en DMF seca (20 mL) se agitó a 50°C durante 2 días. El disolvente se evaporó. Se añadió metanol (~10 mL) al material residual, seguido por la adición de éter (~50 mL) para provocar la precipitación. El

precipitado formado se recogió mediante filtración y a continuación se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar los compuestos del epígrafe (1,33 g, 75%) como un polvo:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz)  $\delta$  0,94 (s, 6H), 1,82-1,77 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,79-2,76 (m, 2H), 3,16 (t, J= 6,8 Hz, 2H).

- 5 Otros compuestos preparados en el procedimiento anterior (Procedimiento A, véase la Tabla 7) se purificaron bien mediante precipitación en metanol-éter (Protocolo de purificación (b)), bien usando HPLC preparativa (Protocolo de purificación (a)) o bien mediante cromatografía de desarrollo rápido en fase normal (Protocolo de purificación (c)). El tiempo de reacción para los Compuestos B1 y B2 era 4 días; y para todos los demás compuestos 2 días.

10 Procedimiento B:

Preparación del Compuesto B7 (ácido 3-[3-(2-hidroxi-(éster (S)-valílico)-4,6-dimetil-fenil)-3-metil-butirilamino]-1-propanosulfónico)



- 15 Etapa 1: Se añadió EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida) (6,4 g, 33 mmol, 3 eq.), a 0°C, a una solución de diclorometano seco de 150 mL que contenía Boc-Val-OH (4,9 g, 22 mmol, 2 eq.), el fenol silylado (3,6 g, 11 mmol; ref., J. Med. Chem., 2000, 43, 475-487) y DMAP (4-(dimetilamino)piridina, 5,5 g, 45 mmol, 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , HCl 1 N y salmuera posteriormente. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un residuo oleoso incoloro. La purificación del material residual (cromatografía de desarrollo rápido; usando hexano/EtOAc, 95/5) daba el correspondiente producto intermedio (5,7 g, 99%) como un aceite incoloro.

- 25 Etapa 2: El producto intermedio procedente de la etapa 1 (5,7 g, 11 mmol) se agitó en una mezcla de THF-agua-ácido acético (20 mL/20 mL/60 mL) a temperatura ambiente durante 3 h; a continuación el disolvente se retiró y el residuo se secó a vacío. El material residual (el alcohol libre) obtenido se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 30 Etapa 3: Una solución del alcohol (11 mmol, procedente de la etapa 2) en diclorometano (125 mL) se añadió lentamente a una suspensión de PCC (clorocromato de piridinio, 5,0 g, 23 mmol, 2,1 eq.) en diclorometano seco (125 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en una cantidad mínima de diclorometano. La solución de diclorometano resultante se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice usando hexano/EtOAc (50/50). La evaporación del disolvente daba el aldehído correspondiente como un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

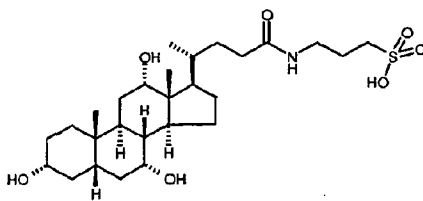
- 35 Etapa 4: Una solución de clorito sódico al 80% (2,5 g, 28 mmol, 2,5 eq.) en agua (10 mL) se añadió lentamente a una solución del aldehído (11 mmol, procedente de la etapa 3) y dihidrogenofosfato sódico (818 mg, 6,8 mmol, 0,6 eq.) en acetonitrilo (20 mL) y agua (20 mL) a 0°C. La mezcla se agitó 1 h a 0°C y a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió sulfito sódico (1,5 g, 1 eq.) para descomponer los peróxidos y el pH se ajustó hasta 2 con HCl 1 N. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación del material residual (cromatografía de desarrollo rápido;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ , de 100/0 a 95/5) daba el correspondiente ácido carboxílico (3,4 g, 73%) como una espuma.

Etapa 5: Se añadió EDC (908 mg, 4,75 mmol, 2 eq.) a la mezcla del ácido carboxílico (1 g, 2 mmol; procedente de la etapa 4), sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (380 mg, 2,34 mmol) y una cantidad catalítica de DMAP en DMF (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se secó a vacío para proporcionar el correspondiente derivado de ácido 3-amino-1-propanosulfónico que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 6: Se añadió ácido trifluoroacético (5 mL) a una solución del derivado de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (2,4 mmol, procedente de la etapa 5) en diclorometano (5 mL) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, seguido por la evaporación del disolvente. El residuo resultante se purificó (HPLC preparativa; acetonitrilo/agua, de 5/95 a 70/30 en presencia de TFA al 0,01%) para proporcionar, después de la liofilización, el compuesto del epígrafe (0,3 g, 29%) como un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  1,04 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,07 (d,  $J = 7$  Hz, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,55-1,58 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,45-2,58 (m, 5H), 2,98-3,02 (m, 2H), 4,26 (d,  $J = 4$  Hz, 1H), 6,54 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 1,5$  Hz, 1H).

#### Procedimiento C:

Preparación del Compuesto B14: ácido 3-[[3 $\alpha$ ,5 $\beta$ ,7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ ]-3,7,12-trihidroxi-24-oxo-colan-24-il]amino]-1-propanosulfónico



Se añadió hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC, 4,68 g, 24,4 mmol) a una mezcla de ácido (+)-cólico (5,0 g, 12,2 mmol), sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (1,85 g, 11,5 mmol), 4-dimetilaminopiridina (72 mg, 0,6 mmol) en DMF (30 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla turbia se filtró a través de vidrio sinterizado antes de que el disolvente se evaporara hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo viscoso se disolvió en agua (30 mL). La solución se trató con resina de intercambio iónico Dowex Marathon C™ (fuertemente ácida, 30 g, prelavada). La suspensión se agitó durante 15 minutos antes de que la resina se retirara mediante filtración. El filtrado se concentró hasta sequedad bajo presión reducida y se secó a vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (1.000 mL). El producto sólido se recuperó mediante filtración y se secó a vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (Biotage™ SP1: EtOH al 20-40% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) y las fracciones correspondientes se recogieron y se liofilizaron, suministrando el compuesto del epígrafe (178 mg, 3%);  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500 MHz)  $\delta$  ppm 0,73 (s, 3H), 0,93 (s, 3H), 1,02 (m, 4H), 1,31 (m, 7H), 1,52 (d, 1H,  $J = 14,5$  Hz), 1,65 (m, 6H), 1,79 (m, 3H), 1,94 (m, 3H), 2,04 (m, 3H), 2,23 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,52 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 4,08 (s, 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 125 MHz)  $\delta$  ppm 12,31, 16,82, 22,33, 23,12, 24,30, 26,48, 27,47, 27,95, 29,37, 31,87, 32,71, 34,06, 34,54, 35,09, 35,33, 38,15, 38,49, 39,50, 41,29, 41,64, 46,27, 46,28, 48,73, 68,33, 71,69, 73,14, 177,44;  $m/z$  ( $\text{ES}^+$ ) 530;  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +25,7^\circ$  ( $c = 0,005$ , agua).

Tabla 7. Síntesis y caracterización de profármacos de amida que no es de aminoácido ejemplares no según la invención

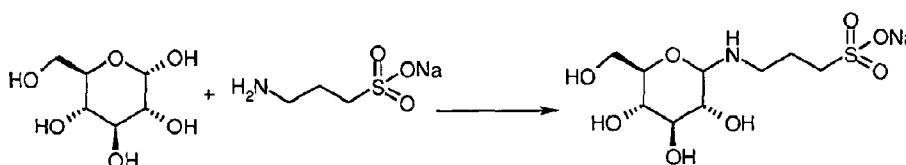
ID	Procedimiento Sintético	Protocolo de purificación*	$m/z$ ( $\text{ES}^-$ ) (M-H o M-Na) <sup>†</sup>
B1	A	(a)	320,4
B2	A	(a)	306,5
B3	A	(b)	280,2
B4	A	(c)	280,3
B5	A	(b)	238,0
B6	A	(b)	525,0
B7	B	(a)	441,3
B9	B	(a)	491,4
B10	B	(a)	457,3
B11	B **	(a)	514,2
B13	B **	(a)	548,1

ID	Procedimiento Sintético	Protocolo de purificación*	m/z (ES <sup>-</sup> ) (M-H o M-Na) <sup>†</sup>
* (a), HPLC; (b), precipitación; (c), cromatografía de desarrollo rápido; (d), filtración; (e), extracción; ** Procedimiento B, reemplazando el 3-APS por N-glicil-3-APS; <sup>†</sup> los compuestos se sintetizaron como la forma ácida o como la forma de sal sódica.			

## Ejemplo 1-D: Síntesis química de profármacos derivados de carbohidrato (no según la invención)

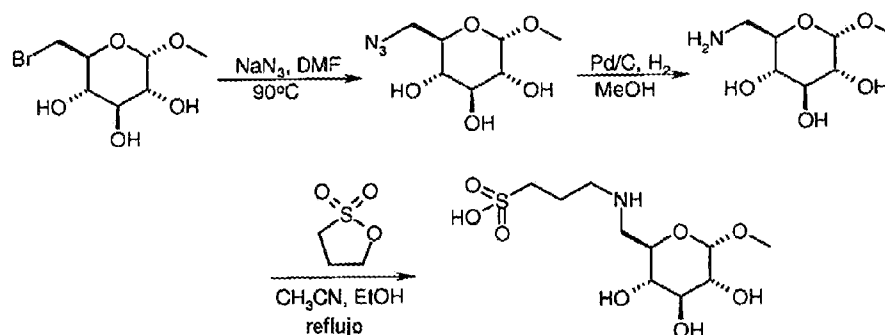
5 Según esto, los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar cómo se pueden preparar algunos profármacos derivados de carbohidrato.

## Síntesis de la sal sódica del Compuesto S1



10 Una suspensión de glucosa (2 g, 11,1 mmol) y la sal sódica de 3APS (2,24 g, 11,1 mmol) en MeOH (10 mL) se sometió a reflujo durante 30 min. antes de enfriarse hasta temperatura ambiente. Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, el sólido se filtró y se lavó dos veces con MeOH (2 x 10 mL). El sólido resultante se secó durante la noche bajo alto vacío y proporcionaba la sal sódica del Compuesto S1 (3,1 g, 9,6 mmol, 86%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O) (500MHz) δ ppm 4,55 (d, J=4,4 Hz, 0,33H, anómero α), 3,87 (d, J=9,3 Hz, 0,66H, anómero α), 3,74 (dd, J=12,2, 1,5 Hz, 0,66H), 3,70 (dd, J=12,7, 2,4 Hz, 0,33H), 3,61 (dd, J=12,2, 4,9 Hz, 0,33H), 3,56 (dd, J=12,2, 5,4 Hz, 0,66H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,33 (t, J=9,3 Hz, 0,66H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,05 (t, J=8,8 Hz, 0,33H), 2,83 (m, 2,66H), 2,68 (m, 1H), 2,57 (m, 0,33H), 1,78 (m, 2H). m/z (ES<sup>-</sup>) 300,0 (M-H).

## 20 Síntesis del Compuesto S2



25 Se preparó metil-6-bromo-6-desoxi-α-D-glucopiranosido según Tetrahedron 1991, 28(47), 5185-5192.

30 Etapa 1: Una suspensión agitada de bromuro (1 g, 3,89 mmol) y azida sódica (278 mg, 4,28 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 90°C durante 5 días. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, la solución se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente lineal de CHCl<sub>3</sub>/MeOH de 95/5 a 70/30) para proporcionar el azido deseado (776 mg, 3,54 mmol, 91%) como un sólido blanco.

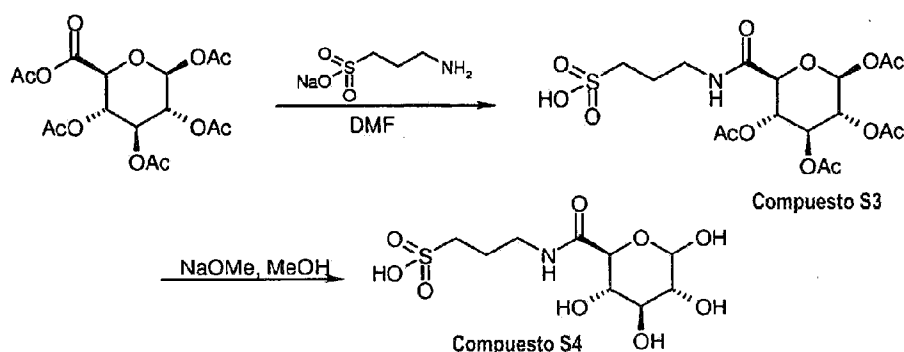
35 Etapa 2: Una solución del azidoderivado preparado previamente (776 mg, 3,54 mmol) en MeOH (10 ml) se desgasificó con N<sub>2</sub> durante 10 min. antes de que se añadiera una suspensión de Pd al 10%/C (50 mg) en CHCl<sub>3</sub>. Después de agitarse 2 h bajo presión de H<sub>2</sub> [0,27 MPa (40 PSI)], la solución se filtró sobre un bloque de Celite™ (MeOH) y se evaporó bajo vacío y proporcionaba la amina deseada (628 mg, 3,25 mmol, bruta al 92%) como un aceite amarillo. Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

40 Etapa 3: Una solución de sultona (285 μl, 3,25 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (5 ml) se añadió gota a gota (a lo largo de 30 min.) a una solución a reflujo de la amina previamente preparada (628 mg, 3,25 mmol) en una mezcla CH<sub>3</sub>CN/EtOH 2/1 (10 ml). La solución resultante se calentó bajo reflujo durante 15 h antes de enfriarse hasta temperatura ambiente y evaporarse bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (i-PrOH/H<sub>2</sub>O (NH<sub>4</sub>OH al 0,5%) gradiente lineal de 98/2 a 80/20). Después de la evaporación, el compuesto se hizo pasar a través de un bloque de C-8 (H<sub>2</sub>O) y se liofilizó para suministrar el Compuesto S2 (450 mg, 1,43 mmol, 44% a lo largo de dos etapas) como un sólido blanco. NMR <sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) (500 MHz): 2,06 (m, 2H), 2,92 (t, J=7,0Hz, 2H), 3,13 (m, 3H), 3,21 (t, J=9,5Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,36 (dd, 12,5, 3Hz, 1H), 3,48 (dd, J=9,5, 3,5Hz, 1H), 3,56 (t, J=9,0Hz, 1H), 3,77 (dt, J=9,0, 2,5Hz, 1H), 4,74 (d, J=3,5Hz, 1H). ES (MS) 314,1 (M-H). [α]<sub>D</sub> = +86,3 (c 1,0, H<sub>2</sub>O).

Procedimiento A: Procedimiento general para la desprotección de derivado de 1,2,3,4- o 2,3,4,6-tetraacetato de glucosa:

- 5 Se añadió suficiente solución de NaOMe (metóxido sódico, 0,5 M en MeOH) a una solución agitada del derivado de glucosa protegido a fin de obtener un pH básico (8-9, papel de pH). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente hasta la terminación (las reacciones eran seguidas generalmente por MS) antes de la adición de dos veces el volumen inicial de CH<sub>3</sub>CN. A continuación, el sólido resultante se filtró y se lavó varias veces con CH<sub>3</sub>CN, acetona y éter dietílico. A continuación, el sólido resultante se hizo pasar a través de una columna C8 (NH<sub>4</sub>OH al 0,5% en H<sub>2</sub>O) y se liofilizó para suministrar el compuesto deseado.
- 10

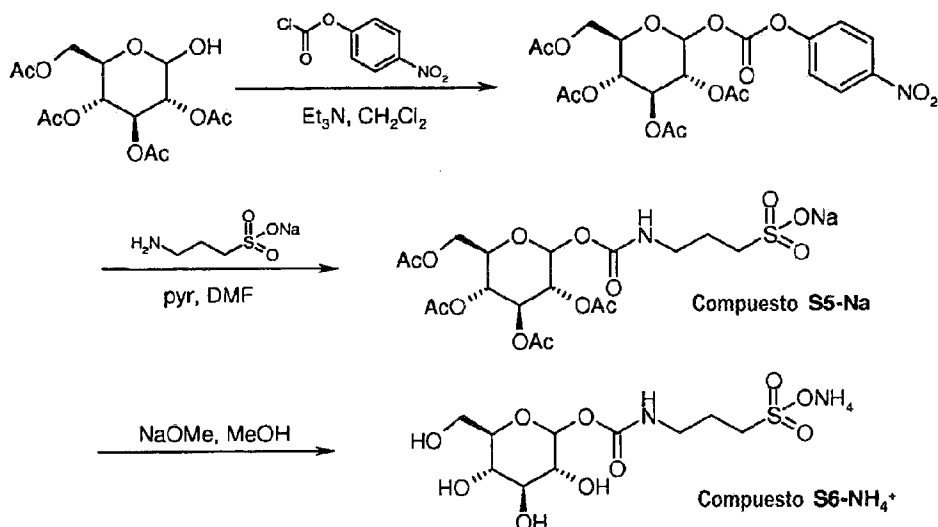
Síntesis de los Compuestos S3 y S4



- 15 Etapa 1: Una suspensión de la sal sódica de ácido 3-amino-1-propanosulfónico (398 mg, 2,47 mmol) y anhídrido glucopiránurónico (398 mg, 2,47 mmol) en DMF (15 mL) se agitó 3 días a temperatura ambiente antes de la evaporación del disolvente bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 100/0 a 70/30 lineal) para suministrar el compuesto S3 (719 mg, 1,49 mmol, 60%) como una espuma blanca. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500MHz) δ ppm 1,96 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 5,12 (t, J = 8 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 5,19 (t, J = 10 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 5,38 (t, J = 9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 5,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H, H<sub>1</sub>). m/z (ES) 482,4 (M-H); [α]<sub>D</sub> = +6,2 (c 0,93, MeOH).
- 20

- 25 Etapa 2: El Compuesto S3 (190 mg, 0,54 mmol) se trató según el Procedimiento A para suministrar el Compuesto S4 (150 mg, 0,48 mmol, 88%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ ppm 1,92 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 3,27 (t, J = 8,5 Hz, 0,5H), 3,32 (m, 2H), 3,47-3,50 (m, 1,5H), 3,56 (dd, J = 9,5, 4,0 Hz, 0,5H), 3,69 (t, J = 9,0 Hz, 0,5H), 3,86 (d, J = 7,0 Hz, 0,5H), 4,16 (d, J = 10,0 Hz, 0,5H), 4,6-4,7 (0,5H, bajo el pico del agua), 5,25 (d, J = 3,5 Hz, 0,5H); m/z (ES<sup>-</sup>) 314,4 (M-H).

- 30 Síntesis de la sal sódica del Compuesto S5 y la sal amónica del Compuesto S6



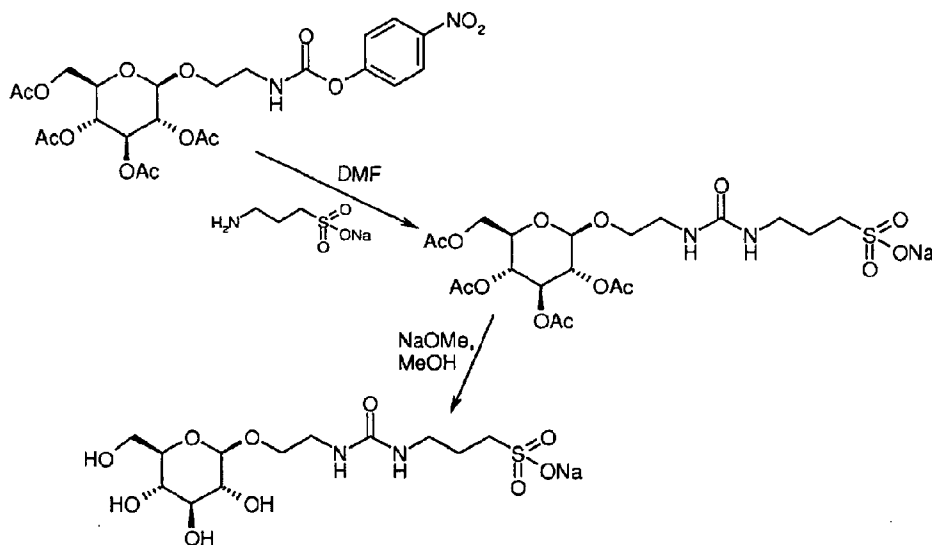
Se preparó 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa según J. Am. Chem. Soc. 1993, 115, 2260-2267.

Etapa 1: Se añadió cloroforniato de p-nitrofenol (638 mg, 3,16 mmol) a una solución agitada de tetraacetilglucosa (1 g, 2,87 mmol) y Et<sub>3</sub>N (800 µl, 5,74 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (10 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) y la capa orgánica combinada se lavó posteriormente con una solución saturada de carbonato sódico (10 ml) y una solución saturada de cloruro sódico. A continuación, la capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (Hex/EtOAc de 90/10 a 50/50, gradiente lineal) para suministrar el carbonato deseado (1,108 g, 2,16 mmol, 75%) como un sólido incoloro.

Etapa 2: Se añadió piridina (524 mL, 6,48 mmol) a una suspensión del carbonato previamente preparado (1,108 g, 2,16 mmol) y la sal sódica del 3APS (522 mg, 2,16 mmol). Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH de 100/0 a 80/20, gradiente lineal) para proporcionar la sal sódica del Compuesto S5 (1,066 g, 2,07 mmol, 96%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ ppm 1,97 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,1 (m, 2H, oculto), 2,05 (s, 3H), 2,83 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,98 (d ancho, J = 8,0 Hz, 0,4H, H<sub>5b</sub>), 4,09 (t, J = 10,5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 4,17 (d ancho, J = 10,2 Hz, 0,6H, H<sub>5a</sub>), 4,26-4,30 (m, 1H, H<sub>6</sub>), 4,99-5,12 (m, 2H, H<sub>2a</sub>, H<sub>2b</sub>, H<sub>4b</sub>, H<sub>4a</sub>), 5,32 (t, J = 9,5 Hz, 0,40H, H<sub>3b</sub>), 5,50 (t, J = 9,9, 0,6H, H<sub>3a</sub>), 5,69 (d, J = 8,4Hz, 0,3H, H<sub>1b</sub>), 6,17 (d, J = 3,5 Hz, 0,6H, H<sub>1a</sub>). m/z (MS) 512,5 (M-H).

Etapa 3: La sal sódica del Compuesto S5 (500 mg, 0,97 mmol) se trató según el Procedimiento A para suministrar la sal amónica del Compuesto S6 (220 mg, 0,64 mmol, 66%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O (500 MHz) δ ppm 1,80 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,30-3,37 (m, 1,5H), 3,41-3,43 (m, 1H), 3,68-3,53 (m, 3H), 3,75 (d, J = 12,2 Hz, 0,5H), 5,26 (d, J = 8,2 Hz, 0,5H, H<sub>1b</sub>), 5,82 (d, J = 3,05 H<sub>2</sub>, 0,5H, H<sub>1a</sub>). m/z (ES) 344,4 (M-H).

Síntesis de la sal sódica del Compuesto S7

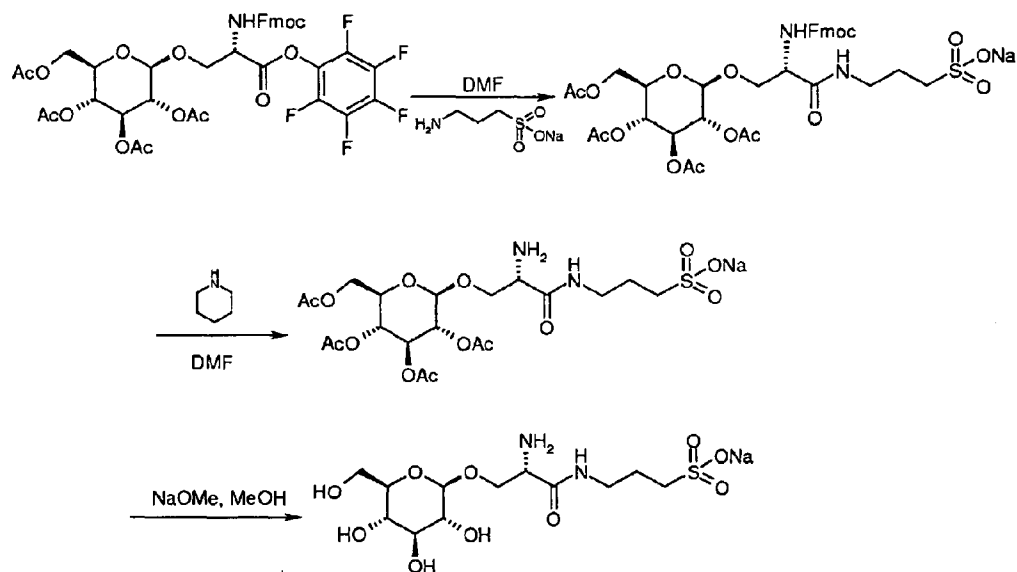


Se preparó 2-(p-nitrofenilcarbarnato)-etil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosido según Org. Lett. 2000, 2(8), 1093-1096.

Etapa 1: Se añadió sal sódica de 3APS (223 mg, 1,38 mmol) a una solución agitada de carbarnato de p-nitrofenilo (643 mg, 1,16 mmol) en DMF (7 mL). Después de 24 horas de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH de 100/0 a 70/30, gradiente lineal) y suministraba el sulfonato deseado (596 mg, 1,07 mmol, 92%) como un sólido blanco.

Etapa 2: La 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa previamente preparada (596 mg, 1,07 mmol) se trató según el Procedimiento A para suministrar la sal sódica del Compuesto S7 (260 mg, 0,67 mmol, 63%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500 MHz) δ ppm 1,91 (m, 2H, H<sub>11</sub>), 2,93 (t, J=7,5Hz, 2H, H<sub>12</sub>), 2,24 (t, J=6,0Hz, H<sub>10</sub>), 3,28 (t, J=9,0Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 3,34 (m, 2H, H<sub>8</sub>), 3,38 (t, J=9,5Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 3,45 (m1, 1H, H<sub>6a</sub>), 3,49 (dd, J=9, 9Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 3,7-3,77 (m, 2H, H<sub>6a</sub>, H<sub>7a</sub>), 3,91 (d aparente, J=11,5Hz, H<sub>5</sub>, H<sub>7b</sub>), 4,46 (d, J=8,0Hz, H<sub>1</sub>). m/z (ES) 386,9 (M-H).

## Síntesis de la sal sódica de los Compuestos S8 y S9



Se preparó éster pentafluorofenílico de N-(9-fluorenilmetoxicarbonil)-3-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosil)-L-serina según J. Med. Chem. 1995, 38, 161-169.

5

Etapa 1: Se añadió sal sódica de 3APS (258 mg, 1,60 mmol) a una solución agitada del éster pentafluorofenílico (1.200 mg, 1,45 mmol) en DMF (15 mL). Después de 24 h de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH de 100/0 a 80/20, gradiente lineal) para suministrar el sulfonato deseado (1.070 mg, 1,37 mmol, 94%) como un sólido blanco.

10

Etapa 2: Se añadió piperidina (2,7 mL, 27 mmol) a una solución agitada del derivado de Fmoc-serina previamente preparado (1.070 mg, 1,37 mmol) en DMF (15 mL). Después de agitar durante 1h, el disolvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (CHCl<sub>3</sub>/MeOH de 100/0 a 75/25, gradiente lineal) para suministrar la amina deseada, sal sódica del Compuesto S8 (350 mg, 0,63 mmol, 46%) como un sólido blanco.

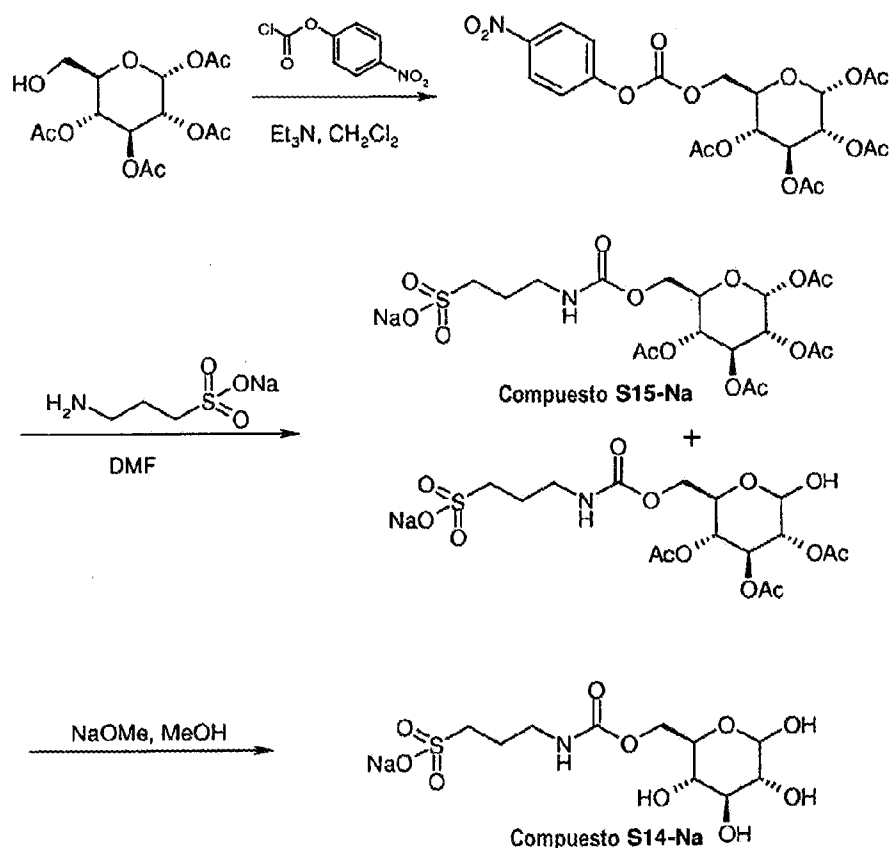
15

Etapa 3: La 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa previamente preparada (350 mg, 0,63 mmol) se trató según el Procedimiento A para suministrar la sal sódica del Compuesto S9 (210 mg, 0,54 mmol, 86%) como un sólido blanco. <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500MHz) 1,95 (m, 2H, H11), 2,94 (t, J=8,0 Hz, 2H, H12), 3,35 (dd, J=7,5, 9,0 Hz, 1H, H2), 3,36-3,41 (m, 3H, H4, H10), 3,42-3,50 (m, 2H, H3, H5), 3,73 (dd, J=6,0, 1H, 12,0 Hz, H6a), 3,92 (d ancho, J=12,0 Hz, 1H, H6b), 3,96 (dd, J=4,5, 1H, 11,5 Hz, H8), 4,05 (t, J=4,5 Hz, 1H, H7a), 4,22 (dd, J=4,5, 11,5 Hz, 1H, H7), 4,47 (d, J=7,5 Hz, 1H, H1). m/z (ES) 387,25 (M-H).

20

25

## Síntesis de la sal sódica de los Compuestos S14 y S15



Se preparó 1,2,3,4-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido según Org. Lett. 2006, 8, 2393-2396 y J. Am Chem. Soc. 2000, 122, 12151-12157.

5

Etapa 1: Se añadió cloroformiato de p-nitrofenol (3 g, 14,8 mmol) a una solución agitada de 1,2,3,4-tetra-O-acetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido (4,7 g, 13,4 mmol) y trietilamina (3,7 ml, 26,8 mmol) en diclorometano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa 1 N de ácido clorhídrico (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con una solución saturada de carbonato sódico (50 mL) y a continuación con una solución saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo de 90/10 a 50/50, gradiente lineal), suministrando el carbonato correspondiente (4,7g, 68%) como un sólido incoloro.

10

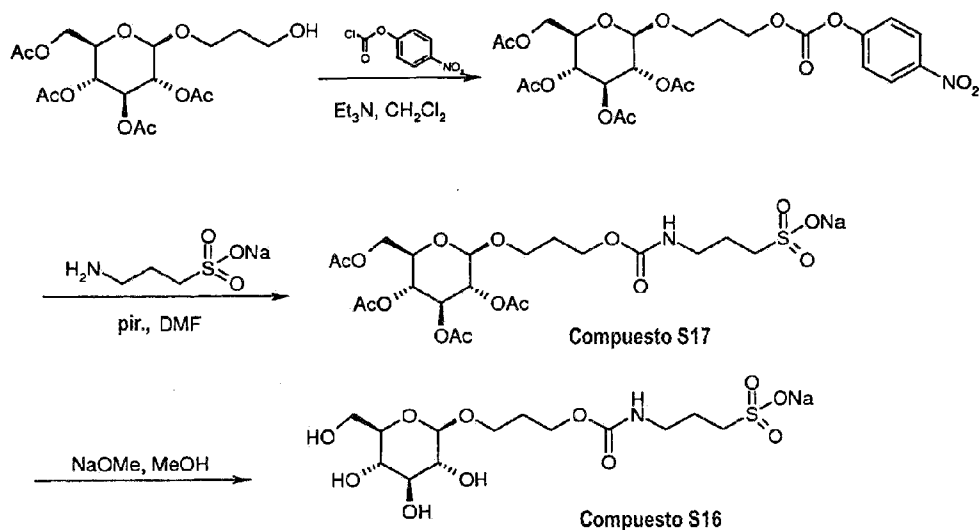
Etapa 2: La sal sódica de 3APS (2,22 g, 13,8 mmol) se añadió a una solución del carbonato previamente preparado (4,7 g, 9,16 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL). Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol de 100/0 a 70/30, gradiente lineal) y suministraba la sal sódica del Compuesto S15 (1,95 g, 41%) como un sólido blanco junto con su derivado 1-desacetilado (1,21 g, 36%) como un sólido blanco:  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500MHz)  $\delta$  ppm 1,91-2,02 (m, 11H), 2,07 (s, 2H), 2,17 (s, 1H), 2,86 (m, 2H, H1), 3,24 (t,  $J=8,0\text{Hz}$ , 2H, H3), 3,99 (m, 0,7H, H6 $\beta$ ), 4,10-4,20 (m, 2,3H, H5 y H6 $\alpha$ ), 5,02 (m, 1H, H9), 5,08 (t,  $J=10,0\text{Hz}$ , 0,7H, H7 $\beta$ ), 5,13 (t,  $J=9,5\text{Hz}$ , 0,3H, H7 $\alpha$ ), 5,34 (t,  $J=9,5\text{Hz}$ , 0,7H, H8 $\beta$ ), 5,44 (t,  $J=9,5\text{Hz}$ , 0,3H, H8 $\alpha$ ), 5,81 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 0,7H, H10 $\beta$ ), 6,28 (d,  $J=3,5\text{Hz}$ , 0,3H, H10 $\alpha$ );  $m/z$  (ES) 512,0 (M-H).

20

Etapa 3: La sal sódica del Compuesto S15 (1,37 g, 2,67 mmol) se trató según el Procedimiento A para suministrar la sal sódica del Compuesto S14 (520 mg, 1,51 mmol, 56%) como un sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ , 500MHz)  $\delta$  ppm 1,80 (m, 2H, H2); 2,81 (m, 2H, H1), 3,12 (m, 2,55H, H3 y H9 $\beta$ ); 3,31 (m, 1H, H7 $\alpha$  y H7 $\beta$ ); 3,36 (m, 0,55H, H8 $\beta$ ); 3,41 (dd,  $J=10,0, 4,0\text{Hz}$ , 0,45H, H9 $\alpha$ ); 3,48 (m, 0,55H, H6 $\beta$ ); 3,56 (t,  $J=9,0\text{Hz}$ , 0,45H, H8 $\alpha$ ); 3,84 (d ancho,  $J=10,0\text{Hz}$ , 0,45H, H6 $\alpha$ ), 4,10 (m, 1H, H5a), 4,23 (t aparente,  $J=12,5\text{Hz}$ , 1H, H5b), 4,51 (d,  $J=8,0\text{Hz}$ , 0,55H, H10 $\beta$ ); 5,08 (d,  $J=4,0\text{Hz}$ , 0,45H, H10 $\alpha$ );  $m/z$  (ES) 344,0 (M-H).

30

## Síntesis de la sal sódica de los Compuestos S16 y S17



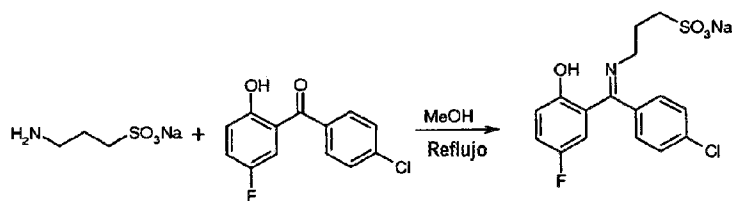
Se preparó 2,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosa-1-propanol según J. Am. Chem. Soc. 1940,62, 917-920.

- 5 Etapa 1: Se añadió cloroformiato de p-nitrofenol (2,3 g, 11,4 mmol) a una solución agitada de 3-hidroxi-1-propil-2,3,4,6-tetra-O-acetil-β-D-glucopiranosido (3,1 g, 7,64 mmol) y trietilamina (2,12 mL, 11,44 mmol) en diclorometano (60 mL) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 15 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 2 veces con diclorometano (40 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron posteriormente con una solución saturada de carbonato sódico (15 mL) y a continuación con una solución saturada de cloruro sódico. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato magnésico, se filtró y el disolvente se evaporó bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (hexanos/acetato de etilo de 90/10 a 50/50, gradiente lineal) para suministrar el carbonato correspondiente (3,1g, 71%) como un sólido incoloro.
- 10
- 15 Etapa 2: La sal sódica de 3-APS (655 mg, 4,07 mmol) se añadió a una solución del carbonato previamente preparado (1,55 g, 2,71 mmol) en N,N-dimetilformamida (50 mL). Después de 3 días de agitación a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó bajo vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol de 95/5 a 70/30, gradiente lineal) para suministrar una mezcla de Compuesto S17 y p-nitrofenol (1,33 g) como un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 20
- 25 Etapa 3: El Compuesto S17 bruto (1,33 g) se trató según el Procedimiento A para suministrar la sal sódica del Compuesto S16 (850 mg, 49% a lo largo de dos etapas) como un sólido blanco: <sup>1</sup>H NMR (D<sub>2</sub>O, 500MHz) δ ppm 1,84-1,91 (m, 4H, H6+H2), 2,88 (m, 2H, H1), 3,18 (m, 2H, H3), 3,21 (t, J=8,5Hz, 1H, H9), 3,33 (t, J=9,3Hz, 1H, H11), 3,39 (m, 1H, H12), 3,44 (t, J=9,3Hz, 1H, H10), 3,67 (dd, J=12,3, 5,8Hz, 1H, H13a), 3,71 (m, 1H, H7a), 3,85 (dd, J=12,3, 2,0Hz, 1H, H13b), 3,94 (m, 1H, H7b), 4,10 (m, 2H, H5), 4,39 (d, J=8,0Hz, 1H, H8); m/z (ES) 402,1 (M-H).

Ejemplo 1-E: Síntesis química de profármacos derivados de imina (no según la invención)

- 30 Según esto, los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar cómo se pueden preparar algunos profármacos derivados de imina.

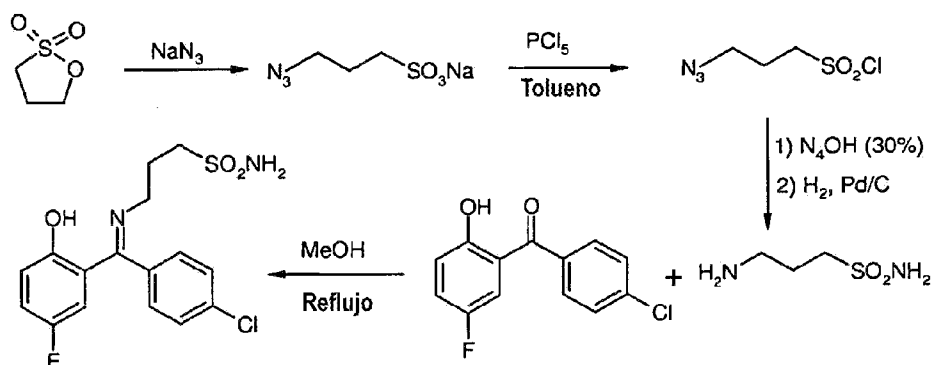
## Síntesis de la sal sódica del Compuesto M7



- 35 Se añadió 3-amino-1-propanesulfonato sódico (0,64 g, 4,0 mmol) a una solución de 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-benzofenona (0,50 g, 2,0 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó mediante cromatografía de desarrollo rápido (gel de sílice, cloroformo:metanol 90:10 y a continuación 80:20) para suministrar el compuesto del epígrafe (0,51 g, 64%): <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 1,89 (m, 2H), 2,5 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,36 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 6,95 (m, 1H),
- 40

6,95 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,38 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, J= 8,0 Hz, 2H), 15,27 (s, 1H). ES-MS (370 M-1).

Síntesis de la sulfonamida del Compuesto M7



5

10

15

20

25

30

35

Etapa 1: Se añadió una solución de 1,3-propanosultona (6,1 g, 50 mmol) en acetona (25 mL) a una solución agitada de azida sódica (3,5 g, 50 mmol) en agua (25 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y a continuación se concentró hasta sequedad. El sólido resultante se suspendió en éter dietílico (100 mL) y se agitó a reflujo durante 1h. La suspensión se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con acetona y éter dietílico y se secó bajo vacío, suministrando ácido 3-azido-1-propanosulfónico (7,6 g, 80%).

Etapa 2: Se añadió  $\text{PCl}_5$  (2,61 g, 12,53 mmol) a una suspensión de ácido 3-azido-1-propanosulfónico (2,07 g, 12,53 mmol) en tolueno. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el disolvente se evaporó y el material resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: Se añadió hidróxido amónico (28%) (10 mL) a una solución de cloruro de 3-azido-1-propanosulfonylo (-2,29 g, 12,53 mmol; obtenido en la etapa 2) en etanol (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se concentró. El material residual se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice usando hexanos:acetato de etilo como eluyente para aislar 3-azido-1-propanesulfonamida (1,5 g, 86%).

Etapa 4: Se disolvió 3-azido-1-propanosulfonamida (1,5 g, 10,86 mmol; obtenida de la etapa 3) en agua/etanol (10 mL/10 mL), seguido por la adición de Pd al 10%/C (0,2 g). La suspensión resultante se agitó bajo presión atmosférica de  $\text{H}_2$  durante 5 h. El material insoluble se retiró mediante filtración; y el filtrado se concentró. El material residual se suspendió en hidrógeno. La suspensión se filtró y el sólido resultante se lavó con etanol y éter dietílico, se secó bajo alto vacío, suministrando 3-amino-1-propanosulfonamida (1,2 g, 80%).

Etapa 5: Se añadió 3-amino-1-propanosulfonamida (0,55 g, 4 mmol; procedente de la etapa 4) a una solución de 4'-cloro-5-fluoro-2-hidroxi-benzofenona (1g, 4 mmol) en metanol (50 mL). La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 5 h y a continuación se concentró bajo presión reducida. El material residual se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, diclorometano:metanol 90:10 y a continuación 80:20). El sólido correspondiente (después de la retirada del disolvente) se recristalizó en éter dietílico para suministrar 3-[[[(1E)-(4-clorofenil)(5-fluoro-2-hidroxifenil)metileno]amino]propano-1-sulfonamida (0,75 g, 51%).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2,21 (m, 2H), 3,24 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,47 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 4,63 (s ancho, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,13 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 7,54 (d, J= 8,2 Hz, 2H), 14,71 (s, 1H). ES-MS (369 M-1).

Ejemplo 2: Estabilidad y metabolismo in vitro

40

La estabilidad in vitro de profármacos ejemplares de la invención se probó en agua, en una solución acuosa ácida (pH: 1,5), en PBS, en microsomas humanos y de ratón, y en sangre entera de ser humano y ratón.

A. Estabilidad en agua, a pH: 1,5, y PBS

45

La estabilidad de compuestos ejemplares se determinó en agua, solución acuosa ácida (pH 1,5, HCl) y solución PBS (solución salina tamponada por fosfato) usando ESI-MS (espectrometría de masas con ionización por electropulverización) como los instrumentos de detección. En general, se preparó una solución de profármaco de 2  $\mu\text{g}/\text{mL}$  que contenía 1  $\mu\text{g}/\text{mL}$  de IS (patrón interno, por sus siglas en inglés) y se incubó durante 60 min. Para la estabilidad en agua, la incubación se realizó a temperatura ambiente y para la estabilidad en solución ácida y en tampón, la temperatura de incubación era 37°C. Se analizó el contenido de profármaco de las muestras en los momentos 0 y 60 min. usando MS. Los cambios en % en la relación de las áreas de los picos después de 60 minutos para cada compuesto de prueba se calculan usando los valores medios de seis experimentos repetidos. Los compuestos probados incluían los Compuestos A1 a A19, los Compuestos B5 y B6 y los Compuestos C1 a C26.

50

Excepto para C26 que se encontraba inestable a pH 1,5 y en PBS, se juzgaba que todos los demás compuestos eran estables bajo todas las condiciones probadas con un cambio de concentración de menos de aproximadamente 15%-20% después de 60 minutos.

#### 5 B. Metabolismo en microsomas de ratón y ser humano

La estabilidad microsómica de los Compuestos A1, A2, A3, C17, C18 y C19 se determinó por duplicado, en presencia de microsomas hepáticos de ratón y ser humano reunidos durante hasta 60 minutos a 37°C. Brevemente, los microsomas se diluyeron para alcanzar una concentración de 1,0 mg/mL en tampón de PBS (pH 7,4) que contenía MgCl<sub>2</sub> 3 mM y EDTA 1 mM. Los compuestos (10 µM) y los microsomas se preincubaron durante un período de 5 minutos antes de que se comenzara la reacción enzimática mediante la adición de cofactores (NADPH- 1 mM y UDPGA 2 mM en tampón de PBS). Después de un período de incubación de 1 hora, la reacción se detuvo mediante la adición de acetonitrilo enfriado con hielo. Para muestras en el momento 0, la reacción se detuvo con acetonitrilo antes de la adición de los cofactores. El análisis de muestras extraídas se consiguió usando HPLC con detección con MS. Se usaron varios tipos de columnas de HPLC y fases móviles dependiendo del compuesto. La estabilidad del compuesto se determinó mediante el % de compuesto que quedaba a los 60 minutos (respuesta máxima del compuesto a los 60 minutos / respuesta máxima a los 0 minutos x 100). Cuatro de los compuestos probados (tres profármacos de aminoácido A1, A2, A3, y el profármaco de carbamato C19) se encontraron estables, permaneciendo más de 90% de los compuestos después de 60 minutos en presencia de microsomas de ratón y ser humano (datos no mostrados). Se encontró que el Compuesto C17 era menos estable, permaneciendo entre 20 y 35% del profármaco después de 60 minutos en presencia de microsomas de ratón y ser humano, mientras que el carbamato C18 mostraba una estabilidad moderada, permaneciendo entre 75 y 80% del profármaco bajo las mismas condiciones.

#### 25 C. Estabilidad en sangre entera de ratón y ser humano

Los compuestos de prueba se incubaron durante un total de 240 minutos a 37°C en sangre entera de ratón y ser humano. Los compuestos se añadieron en el momento 0 y se extrajeron partes alícuotas de la muestra en cada momento (habitualmente 0, 60 y 240 minutos). Las muestras se extrajeron usando precipitación de proteínas. El análisis de muestras extraídas se consiguió usando HPLC con detección con MS. Se usaron varios tipos de columnas de HPLC y fase móvil dependiendo de la polaridad del compuesto. La estabilidad del compuesto se determinó mediante el % de compuesto que quedaba a los 240 minutos (respuesta máxima del compuesto a los 240 minutos / respuesta máxima a los 0 minutos x 100). Los resultados se muestran en la tabla 8.

35 Tabla 8. Estabilidad en sangre entera de ratón y ser humano

ID	Estabilidad en sangre (% de compuesto que queda después de 240 min.)	
	Sangre Humana	Sangre de Ratón
A1	ND	+
A2	ND	++
A3	ND	++
A4	+	+++
A5	+	+
A6	++	+
A7	+++	+++
A8	+	++
A9	+++	+++
A10	++	++
A11	+++	+++
A12	+++	+++
A13	+++	+++
A14	+++	+++
A15	++	+
A16	+++	++
A18	+	+
A19	+	+
B3	+++	++

ID	Estabilidad en sangre (% de compuesto que queda después de 240 min.)	
	Sangre Humana	Sangre de Ratón
B4	+++	+++
B5	+++	+++
B6	+++	+++
C1	+	+
C4	+++	++
C5	+	+
C7	+++	+
C8	+++	+++
C9	++	++
C10	+	+
C11	+++	+++
C12	++	+
C13	+	+
C14	+++	++
C15	++	+
C16	++	+
C17	ND	+
C18	ND	+
C19	ND	+
C20	++	+
C21	++	+
C22	++	+
C23	++	+
C24	++	+

+: <30%, ++ : 30-75%, +++ : >75%; NO: no determinado

Estos datos ilustran el uso de estos compuestos como profármacos, ya que se convierten en 3APS en la sangre.

Ejemplo 3: Farmacocinética en ratones

5

A. Biodisponibilidad de compuestos ejemplares

Se probó la biodisponibilidad en ratones de compuestos ejemplares seleccionados. Se realizaron estimaciones de la biodisponibilidad para 3APS después de la administración de un equivalente molar de los compuestos seleccionados. En un momento específico después de la administración de fármaco, se toma una muestra de sangre (aproximadamente 1 ml) de cada uno de 3 animales desde la vena cava inferior. Los animales fueron anestesiados con isoflurano antes de la extracción de sangre (aproximadamente 45 s). Las muestras se tomaron a los 5, 30, 60, 120, 180, 240 y 360 min. después de la administración intravenosa y a los 15, 30, 60, 120, 180, 240 y 360 min. después de la administración bucal. Se usa un animal para obtener una muestra de referencia (muestra anterior a la dosis). Las muestras de sangre se toman en microtubos Sarstedt™ (EDTA KE / 1,3 ml), se mantienen en hielo hasta la centrifugación a 4°C a una velocidad mínima de 3.000 rpm (1620 G) durante 10 min. Las muestras de plasma se transfieren a tubos Eppendorf™, se ponen inmediatamente en hielo seco y se almacenan a -80°C. Las muestras de plasma se almacenan congeladas a -20°C en espera del análisis.

10

15

20 Los compuestos en plasma humano se extraen usando precipitación de proteínas. La cuantificación de 3APS en una matriz de plasma de ratón se consigue usando detección por LC-MS. La concentración de la muestra se calcula usando una curva de calibración. Los resultados de biodisponibilidad se resumen en la Tabla 9.

25

Tabla 9. Biodisponibilidad de compuestos seleccionados en ratones

ID	Biodisponibilidad (F) en ratones * (+: <25%, ++: 25-35%, +++: > 35%)
A (3APS)	++
A1	++
A2	+++
A3	+
A4	+++
A6	++
A7	+++
A13	+++
A18	+++
C9	+
C13	+
C14	+
C15	+
C16	+
C17	+
C18	+
C19	++
C21	+
C22	+
C25	+

\* Calculada a partir de la concentración de 3APS, 6 horas después de la administración del compuesto probado. El valor de F calculado representa la relación (en porcentaje) del AUC por vía oral del compuesto probado sobre el AUC i.v. de 3APS, basado en la observación de 3APS.

Según se muestra en la Tabla 9, todos los compuestos probados eran capaces de suministrar cantidades medibles de 3APS. Los Compuestos A2, A4, A7 y A18 eran útiles para incrementar la biodisponibilidad de 3APS, sugiriendo que son más fácilmente absorbidos que el 3APS o eran capaces de prevenir el metabolismo de primer paso del 3APS. Aunque no se muestran, los Compuestos A3, C13, C14, C16, C17, C21, C22 y C25 tenían un T<sub>máx</sub> medido de 4 veces a 16 veces más prolongado que el 3APS (0,25 h), sugiriendo una mejora significativa en los perfiles farmacocinéticos de 3APS usando esos compuestos.

6. Niveles farmacocinéticos en cerebro y plasma de Compuesto A2 y 3-APS bucales

Se probaron parámetros farmacocinéticos de Compuestos A2 y ácido 3-aminopropanosulfónico en ratones. Se evalúan parámetros farmacocinéticos (C<sub>máx</sub>, T<sub>máx</sub>, T<sub>1/2</sub>, AUC) para el 3APS después de la administración de un equivalente molar de cada compuesto. Se tomaron muestras de sangre (aproximadamente 1 ml) y muestras de cerebro de cada uno de 3 animales en los momentos 5, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 6, 12 y 24 horas. Los resultados analizados de muestras de plasma y homogenados de cerebro se resumen en la Tabla 10. La biodisponibilidad relativa (F%) del Compuesto A2 y el 3-APS era respectivamente de 51% y hasta 32%. Se observaba un incremento de 2 veces en la concentración en plasma (C<sub>máx</sub>) de 3-APS cuando se administraba bucalmente el Compuesto A2 en comparación con el 3-APS. La concentración en cerebro de 3-APS se observó después de la administración bucal de 0,18 mmol/kg para el Compuesto A2, mientras que la concentración no se podía cuantificar después de la administración bucal del mismo equivalente molar de 3-APS.

Tabla 10. Datos farmacocinéticos en el análisis de 3-APS después de la administración bucal de 25 mg/kg (0,18 mmol/kg) y 250 mg/kg (1,80 mmol/kg) de equivalentes de 3-APS

ID	Dosis (mmol/kg)	Plasma				Cerebro			
		AUC	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
3-APS	0,18	6427	1768	0,5	4,9	BLLQ	BLLQ	N/A	N/A
A2	0,18	10135	3435	0,5	2,8	557	148	2,0	3,9
A2	1,80	140661	35451	0,5	2,8	9772	1068	2,0	12,4

ID	Dosis (mmol/kg)	Plasma				Cerebro			
		AUC	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)	AUC	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
BLLQ: por debajo del límite de cuantificación inferior									
N/A: no aplicable									

Ejemplo 4: Análisis farmacocinético de 3APS (compuesto de referencia) y metabolismo asociado

Ejemplo 4A: Perfil metabólico de <sup>14</sup>C-3APS en ratones, ratos y perros

5

Se efectuaron tres estudios de una sola dosis en ratones, ratas y perros para determinar el perfil metabólico de <sup>14</sup>C-3APS en plasma, orina y heces. En el primer estudio, veintisiete ratones CD-1 macho recibían una sola dosis de 100 mg/kg (20 µCi/animal) de <sup>14</sup>C-3APS mediante una sonda bucal. Se tomaron muestras de sangre (3 animales/momento) durante 12 h después de la administración del fármaco mientras que las muestras de orina y heces (3 animales/momento) se tomaron durante 96 h. En el segundo estudio, ocho ratas Sprague-Dawley macho recibían una sola dosis de 100 mg/kg (50 µCi/animal) de <sup>14</sup>C-3APS mediante una sonda bucal mientras que en el tercer estudio, tres perros Beagle macho recibían una sola dosis de 100 mg/kg (30 µCi/kg) de <sup>14</sup>C-3APS mediante una sonda bucal. Para los estudios en ratas y perros, se tomaron muestras de sangre durante 24 h después de la administración de fármaco mientras que las muestras de orina y heces se tomaron durante 72 h. Se analizó la radiactividad total de todas las muestras usando procedimientos de preparación de muestras apropiados y recuento por centelleo. También se analizaron las concentraciones de 3APS y metabolitos de 3APS (ácido 2-carboxietanosulfónico, ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico y ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico) de muestras de plasma y orina usando métodos de HPLC y MS/MS cualificados.

10

15

20

25

Después de la administración bucal de 100 mg/kg de <sup>14</sup>C-3APS a ratones y ratas, las concentraciones en plasma máximas medias de radiactividad total y 3APS se alcanzaban en aproximadamente 30 minutos después de la dosificación (Tabla 11). Posteriormente, las concentraciones en plasma de radiactividad total y 3APS descendían de un modo multifásico con semividas terminales aparentes de aproximadamente 2 y 6 h para ratones y ratas, respectivamente. La concentración en plasma máxima media de ácido 2-carboxietanosulfónico se alcanzaba a de 120 a 240 h después de la dosis. Posteriormente, las concentraciones en plasma descendían de un modo multifásico con una semivida terminal aparente de aproximadamente 2 h y 4 h para ratones y ratas, respectivamente.

30

Después de la administración bucal de 100 mg/kg de <sup>14</sup>C-3APS a perros, la concentración en plasma máxima de radiactividad total y 3APS se alcanzaban en aproximadamente 30 minutos después de la dosis, mientras que la concentración en plasma máxima de ácido 2-carboxietanosulfónico se alcanzaba a los 720 minutos después de la dosificación (Tabla 11). Posteriormente, las concentraciones en plasma de radiactividad total y 3APS descendían de un modo multifásico. Las semividas terminales aparentes medias eran aproximadamente 35 h y 5 h para la radiactividad total y el 3APS, respectivamente.

35

40

Para todas las especies, la mayoría de la radiactividad total estaba asociada con el 3APS y el ácido 2-carboxietanosulfónico (Tabla 12). Basándose en los valores de AUC<sub>0-∞</sub>, el 3APS suponía aproximadamente 60% de la radiactividad total mientras que el ácido 2-carboxietanosulfónico suponía 30% en ratones y ratas. En perros, el 3APS suponía aproximadamente 54% de radiactividad total mientras que el ácido 2-carboxietanosulfónico suponía aproximadamente 67%. El AUC<sub>0-∞</sub> del 3APS y el ácido 2-carboxietanosulfónico constituía aproximadamente 90% (ratón y rata) y aproximadamente 121% (perro) de la radiactividad total, indicando que el ácido 2-carboxietanosulfónico es el principal metabolito del 3APS en el ratón, la rata y el perro.

45

Para todas las especies, la radiactividad total se recuperaba cuantitativamente en la orina y las heces con de aproximadamente 75 a 90% de la dosis administrada recuperada en 72 h (rata y perro) o 96 h (ratón). La principal ruta de excreción de la radiactividad total era a través de la orina.

50

De media, 60% de la dosis se excretaba en la orina como radiactividad total en todas las especies. Basándose en la cantidad total de radiactividad excretada en la orina, aproximadamente 30% se excretaba como 3APS mientras que el ácido 2-carboxietanosulfónico suponía otro 63% a 77% en el ratón y el perro. En ratas, el 3APS y el ácido 2-carboxietanosulfónico suponían 59% y 62% de la radiactividad total, respectivamente. De media, los dos metabolitos ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico y ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico representaban menos de 3% de la radiactividad total en todas las especies (Tabla 11). La cantidad acumulativa urinaria de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico suponía aproximadamente 90 a 110% de la determinada para la radiactividad total, sugiriendo una vez más que el ácido 2-carboxietanosulfónico es el principal metabolito del 3APS en el ratón, la rata y el perro.

55

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos de radiactividad total, 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico después de una administración bucal simple de 100 mg/kg de <sup>14</sup>C-3APS en ratones, ratas y perros

Parámetro	Ratón <sup>1</sup>	Rata	Perro
<b>radiactividad total</b>			
C <sub>máx</sub> (μmol eq/mL)	0,126	0,228	0,249
T <sub>máx</sub> (min)	30	30	31
AUC <sub>0-t</sub> (μmol eq•min/mL)	24,4	43,3	45,4
AUC <sub>∞</sub> (μmol eq•min/mL)	25,0	45,2	108
T <sub>½</sub> (h)	2,14	6,02	35,7
<b>3APS</b>			
C <sub>máx</sub> (μmol/mL)	0,0977	0,218	0,250
T <sub>máx</sub> (min)	30	30	31
AUC <sub>0-t</sub> (μmol•min/mL)	15,5	26,7	24,5
AUC <sub>∞</sub> (μmol•min/mL)	15,7	27,6	25,3
T <sub>½</sub> (h)	1,72	6,43	5,04
<b>Ácido 2-carboxietanosulfónico</b>			
C <sub>máx</sub> (μmol/mL)	0,018	0,0234	0,0312
T <sub>máx</sub> (min)	120	240	720
AUC <sub>0-t</sub> (μmol•min/mL)	7,26	12,7	30,5
AUC <sub>∞</sub> (μmol•min/mL)	7,56	13,6	NC
T <sub>½</sub> (h)	2,33	3,99	NC

<sup>1</sup>Los parámetros farmacocinéticos se derivaban usando los perfiles de concentración en plasma media-tiempo  
NC: No calculado

Tabla 12 Porcentaje de 3APS, ácido 2-carboxietanosulfónico, ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico y ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico en plasma y orina después de la administración bucal simple de 100 mg/kg de <sup>14</sup>C-3APS en ratones, ratas y perros

5

		% de radiactividad total			
		3APS	Ácido 2-carboxietanosulfónico	Ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico	Ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico
Ratón	Plasma *	63	30	-	-
	Orina <sup>†</sup>	30	62	3,1	0,4
Rata	Plasma *	61	30	-	-
	Orina <sup>†</sup>	59	62	2,3	0,3
Perro	Plasma *	54	67	-	-
	Orina <sup>†</sup>	29	77	0,01	0,3

\*Calculado como [AUC<sub>0-∞</sub> de 3APS o metabolitos / AUC de la radiactividad total]] (o usando AUC<sub>0-t</sub> si AUC<sub>0-∞</sub> no se podía estimar fiablemente)  
† Calculado como [Cantidad excretada de SAPS o metabolitos / AUC de la radiactividad total]]

Ejemplo 4B: Cinética de absorción, excreción y plasma de <sup>14</sup>C-3APS en seres humanos

10 Después de la identificación de metabolitos de 3APS, se analizaron de nuevo las concentraciones de 3APS y metabolito de 3APS (ácido 2-carboxietanosulfónico, ácido 3-hidroxi-1-propanosulfónico y ácido 3-acetilamino-1-propanosulfónico) de muestras de plasma y orina procedentes de este estudio de AME en seres humanos para usar métodos de HPLC y MS/MS cualificados para determinar el perfil metabólico de <sup>14</sup>C-3APS en el ser humano.

15 Después de la administración bucal de <sup>14</sup>C-3APS a sujetos sanos, la concentración en plasma máxima de radiactividad total y 3APS se alcanzaban en aproximadamente 1 a 1,25 horas después de la dosis, mientras que la concentración en plasma máxima de ácido 2-carboxietanosulfónico se alcanzaba a las 6,5 horas.. En el plasma, la mayoría de la radiactividad total estaba asociada con 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico. Basándose en los valores de AUC<sub>0-t</sub>, el 3APS suponía aproximadamente 48% de la radiactividad total mientras que el ácido 2-carboxietanosulfónico suponía 49%. El AUC<sub>0-t</sub> del 3APS y el ácido 2-carboxietanosulfónico constituía aproximadamente 97% de la

radiactividad total, indicando que el ácido 2-carboxietanosulfónico es el metabolito principal del 3APS en plasma humano.

5 Basándose en la cantidad total de radiactividad excretada en la orina, aproximadamente 15% se excretaba como 3APS mientras que el ácido 2-carboxietanosulfónico suponía otro 79%. La cantidad acumulativa urinaria de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico suponía aproximadamente 94% de la determinada para la radiactividad total, sugiriendo una vez más que el ácido 2-carboxietanosulfónico es el principal metabolito del 3APS.

10 Ejemplo 4C: Parámetros farmacocinéticos comparativos de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico después de una sola administración bucal e IV de <sup>14</sup>C-3APS a ratas

15 El propósito de este estudio era investigar los perfiles de absorción, metabolismo y excreción de <sup>14</sup>C-3APS después de un bolo intravenoso y una administración bucal simples a ratas. Treinta y seis ratas Sprague-Dawley macho recibieron una sola dosis de 100 mg/kg (~ 50 µCi/animal) de <sup>14</sup>C-3APS mediante una inyección en bolo IV (agua o solución salina isotónica) y 36 ratas macho adicionales recibieron el mismo nivel de dosis mediante una sonda bucal (en agua). Se recogieron muestras de sangre, orina, heces, cerebro y CSF durante hasta 72 h después de la administración de la dosis. Las concentraciones en plasma, orina, cerebro y CSF de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico (metabolito principal de 3APS) se midieron usando un método de detección de LC y MS/MS. Se analizó la radiactividad total de las muestras de plasma, orina, cerebro y CSF usando procedimientos de preparación de muestras apropiados y recuento por centelleo.

25 Basándose en los valores de AUC<sub>0-∞</sub>, después de la administración IV, el 3APS suponía 89% de la radiactividad total y el ácido 2-carboxietanosulfónico solamente aproximadamente 9%. Por otra parte, después de la administración bucal, el 3APS suponía aproximadamente 68% de la radiactividad total y el ácido 2-carboxietanosulfónico aproximadamente 26%. Usando esos datos, es posible calcular una relación de metabolito a compuesto originario de la exposición de aproximadamente 0,1 después de la administración IV y una relación de 0,38 después de la administración bucal. Esta relación de metabolito a compuesto originario superior de la exposición después de la administración bucal en comparación con la IV está según un metabolismo intestinal de primer paso.

30 Tabla 13 Comparación de la exposición sistémica de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico frente a la radiactividad total después de una sola administración IV y bucal de <sup>14</sup>C-3APS en ratas

IV

Animal	SAPS	AUC <sub>0-∞</sub> (nmol.h/mL)# ácido 2-carboxietanosulfónico	radiactividad total	% (ácido 2-carboxietanosulfónico)*	% (SAPS y ácido 2-carboxietanosulfónico)**
1001	1528	105	1625	6,5	100,5
1002	1420	144	1588	9,1	98,5
1003	1591	184	1883	9,8	94,3
1004	1147	125	1266	9,9	100,5
Media	1422	140	1591	8,8	98,4
tDE	196,2	33,7	253,0	1,60	2,93
%CV	13,8	24,1	15,9	18,1	2,98

# AUC<sub>0-∞</sub> expresada como nmol eq.h/mL para la radiactividad total

\*Calculado como [(AUC<sub>0-∞</sub> de ácido 2-carboxietanosulfónico / AUC de radiactividad total)\*100]

\*\*Calculado como [(AUC<sub>0-∞</sub> de SAPS + AUC<sub>0-∞</sub> de ácido 2-carboxietanosulfónico) / AUC de radiactividad total] \*100

Vía oral

Animal	SAPS	AUC <sub>0-∞</sub> (nmol.h/mL)# ácido 2-carboxietanosulfónico	radiactividad total	% (ácido 2-carboxietanosulfónico)*	% (SAPS y ácido 2-carboxietanosulfónico)**
3001	610	232	874	26,5	96,3
3002	539	153	714	21,4	96,9
3003	407	177	628	28,2	93,0
3004	471	229	781	29,3	89,6
Media	507	198	749	26,4	94,0
±DE	87,4	39,1	104	3,49	3,37
%CV	17,3	19,8	13,9	13,2	3,59

Vía oral

Animal	SAPS	AUC <sub>0-∞</sub> (nmol.h/mL)# ácido 2-carboxietanosulfónico	ácido 2-radiactividad total	% (ácido 2-carboxietanosulfónico)*	% (SAPS y ácido 2-carboxietanosulfónico)**
# AUC <sub>0-∞</sub> expresada como nmol eq.h/mL para la radiactividad total					
*Calculado como [(AUC <sub>0-∞</sub> de ácido 2-carboxietanosulfónico / AUC de radiactividad total)*100]					
**Calculado como [(AUC <sub>0-∞</sub> de SAPS + AUC <sub>0-∞</sub> de ácido 2-carboxietanosulfónico) / AUC de radiactividad total] *100					

Ejemplo 4D: Parámetros farmacocinéticos comparativos de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico después de una sola administración bucal, intravenosa y portal de 3APS en ratas

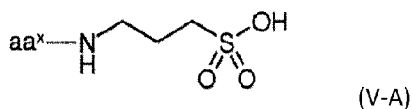
- 5 El propósito de este estudio era comparar el perfil farmacocinético del 3APS después de una administración de una sola dosis bien bucalmente, bien intravenosamente o bien en la vena portal a ratas Sprague-Dawley macho. Se seleccionaron las vías bucal, intravenosa y portal para determinar los efectos de primer paso intestinales y hepáticos en la rata. Se asignaron tres grupos de 4 ratas Sprague-Dawley macho para recibir una sola dosis de 250 mg/kg de 3APS mediante diferentes vías de administración. Un grupo recibió 3APS como una administración en bolo IV (en agua o solución salina isotónica), un grupo mediante sonda bucal (en agua) y el último grupo a través de un catéter en la vena portal (en agua o solución salina isotónica). Se tomaron muestras de sangre durante 24 horas después de la administración de la dosis. Las concentraciones en plasma de 3APS y ácido 2-carboxietanosulfónico (el principal metabolito de 3APS) se determinaron usando un método de LC y MS/MS.
- 10
- 15 Después de la administración bucal, las concentraciones en plasma máximas (C<sub>máx</sub>) se alcanzaban generalmente en menos de 1 hora para el 3APS y se calculó que su biodisponibilidad basada en el AUC<sub>∞</sub> era de aproximadamente 38%.
- 20 Los resultados obtenidos confirmaban que hay un metabolismo importante de 3APS. Más particularmente, basándose en una comparación entre las exposiciones sistémicas después de administraciones hepatoportales e intravenosas, se estimaba que el metabolismo de 3APS asociado con el primer paso hepático era 24%. Por comparación entre las exposiciones sistémicas después de las administraciones bucales y hepatoportales, se estimaba que el metabolismo de 3APS asociado con el primer paso intestinal era 43%. Este estudio también mostraba que la administración bucal de 3APS generaba 50% más metabolito que la administración intravenosa, lo que está según un metabolismo de primer paso intestinal.
- 25

Ejemplo 5: Metabolismos in vitro de 3APS en cultivo de neuronas primarias de rata y cultivo de láminas de hipocampo organotípico.

- 30 El metabolismo del 3APS también se estudió in vitro en diferentes tipos de modelos celulares. en algunos casos, el metabolismo del 3APS se comparaba con el del ácido γ-aminobutírico (GABA).
- 35 Los resultados obtenidos demostraban que la incubación de 3APS (400 μM) en medio de cultivo de neuronas primarias de rata producía ácido 2-carboxietanosulfónico como un metabolito. La conversión de 3APS en ácido 2-carboxietanosulfónico dependía del tiempo y dependía de la concentración celular. La incubación de 3APS (concentración inicial 400 μM) durante seis días en el medio de cultivo celular (que contenía 800.000 células) producía 48 μM de ácido 2-carboxietanosulfónico. Bajo las mismas condiciones experimentales, se detectaba ácido succínico 5,4 μM partiendo de GABA (concentración inicial 400 μM).
- 40 La conversión de 3APS en ácido 2-carboxietanosulfónico en el medio de cultivo de neuronas primarias era inhibida significativamente por vigabatrina, la última un clásico inhibidor de GABA transaminasa. La nialamida, un inhibidor de monoamina oxidasa, también reducía la formación de ácido 2-carboxietanosulfónico (a partir de 3APS) pero en una extensión menor. En contraste, la gabapentina (que se sabe que incrementa la concentración de GABA en el cerebro) no tenía un efecto significativo sobre la conversión de 3APS en ácido 2-carboxietanosulfónico.
- 45 En otro modelo in vitro que empleaba un cultivo de láminas de hipocampo organotípico, la conversión de 3APS en ácido 2-carboxietanosulfónico dependía del tiempo. Más de 60% de 3APS se convertía en ácido 2-carboxietanosulfónico después de 3 día de incubación en el medio de cultivo. También se detectaba ácido 2-carboxietanosulfónico después de la incubación de 3APS en medio de cultivo de hepatocitos humanos (HepG2).
- 50

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula V-A, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos:

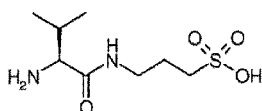


en donde: aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido; se selecciona de valina, prolina, lisina, leucina, metionina, D-metionina, serina, alanina, D-alanina, glicina, isoleucina, histidina, ácido aminoisobutírico, fenilglicina, triptófano, tirosina, O-bencilserina, O-bencilglutamina y ácido γ-aminobutírico;

y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde aa<sup>x</sup> es un residuo de aminoácido seleccionado de valina, lisina, metionina, serina y O-bencilserina.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde el compuesto es:



y en donde uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan con deuterio.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, formulada para administración oral.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, que está en forma de una cápsula de gelatina de cubierta dura, una cápsula de gelatina de cubierta blanda, un sello, una píldora, una tableta, una pastilla, un polvo, un gránulo, una bolita, una gragea, una solución, una suspensión líquida acuosa o un líquido no acuoso. suspensión, emulsión líquida de aceite en agua, emulsión líquida de agua en aceite, elixir, jarabe o pastilla.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, la pastilla o la gragea no están recubiertos.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, la pastilla o la gragea están recubiertos.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en donde la cápsula de gelatina de cubierta dura, la cápsula de gelatina de cubierta blanda, el sello, la píldora, la tableta, la pastilla, el polvo, el gránulo, la pastilla o la gragea están recubiertos con un recubrimiento entérico.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 4-9, para el uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección seleccionada de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis del tipo holandés, angiopatía cerebral amiloide, enfermedad de Parkinson, una demencia degenerativa, una demencia de origen vascular y degenerativo mixto, demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, demencia asociada con parálisis supranuclear progresiva, demencia asociada con degeneración basal cortical, o el tipo de enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy difusos.

11. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 10, en donde dicha enfermedad o afección se selecciona de enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, angiopatía amiloide cerebral y demencia degenerativa.

12. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 11, en donde dicha enfermedad o afección es la enfermedad de Alzheimer.

13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para el uso para proporcionar neuroprotección a un sujeto que tenga una enfermedad relacionada con amiloide-β.