

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 617**

51 Int. Cl.:

C07C 279/14 (2006.01)

C07C 237/22 (2006.01)

A61K 31/16 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.04.2011** **PCT/US2011/031846**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.10.2011** **WO11133348**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.04.2011** **E 11772437 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018** **EP 2560486**

54 Título: **Composiciones que comprenden profármacos de anfetamina escindibles enzimáticamente e inhibidores de los mismos**

30 Prioridad:

21.04.2010 US 326609 P

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

26.04.2019

73 Titular/es:

SIGNATURE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1731 Embarcadero Road, Suite 200
Palo Alto, CA 94303, US

72 Inventor/es:

JENKINS, THOMAS E.;
HUSFELD, CRAIG O.;
SEROOGY, JULIE D. y
WRAY, JONATHAN W.

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 710 617 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

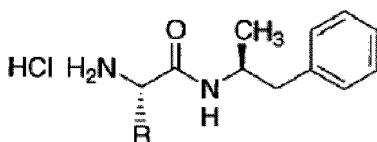
Composiciones que comprenden profármacos de anfetamina escindibles enzimáticamente e inhibidores de los mismos

Introducción

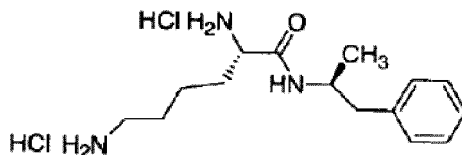
Las anfetaminas son susceptibles de uso indebido, abuso o sobredosis. El uso y el acceso a estos fármacos, por lo tanto, debe ser controlado. El control del acceso a estos tipos de fármacos es costoso de administrar, y puede producir la denegación del tratamiento para pacientes que padecen afecciones tales como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), lesión cerebral, narcolepsia u obesidad. Además, el control del uso suele ser ineficaz, lo que conduce a una morbilidad sustancial y a consecuencias sociales perjudiciales. Los productos actuales de fármacos de anfetaminas existentes no proporcionan barreras importantes contra el abuso y el uso indebido por parte de los pacientes.

El documento DE 1 041 052 B (Horst Jatzkewitz; 16 de octubre de 1958) describe ciertos profármacos y métodos para su preparación, en el que el fármaco (por ejemplo, mescalina; anfetamina) se modifica mediante la unión covalente de un resto polipeptídico (por ejemplo, un resto glicil-leucilo); un resto glicilo).

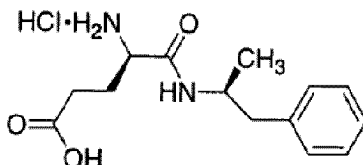
El documento US 2005/054561 A1 (Mickel *et al.*; 10 de marzo de 2005) describe ciertos compuestos que comprenden un resto químico (por ejemplo, un aminoácido) unido covalentemente a la anfetamina, para su uso en la reducción o prevención del abuso o la sobredosis de anfetamina. La Figura 1 muestra una fórmula química para un compuesto en el que un alfa-aminoácido genérico está unido a la anfetamina a través de un enlace de amida:



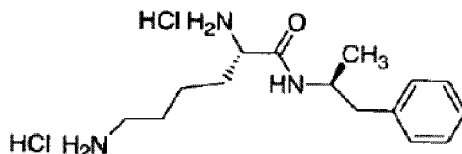
La Figura 2 muestra una fórmula química para un compuesto en el que la lisina está unida a la anfetamina a través de un enlace de amida:



El documento US 2005/080012 A1 (Mickel *et al.*; 14 de abril de 2005) describe ciertos compuestos que comprenden un resto químico (por ejemplo, un aminoácido) unido covalentemente a la anfetamina, para su uso en la reducción o prevención del abuso o la sobredosis de anfetamina. La Figure 8b del mismo muestra una fórmula química para un compuesto en el que el ácido glutámico está unido a la anfetamina a través de un enlace de amida:

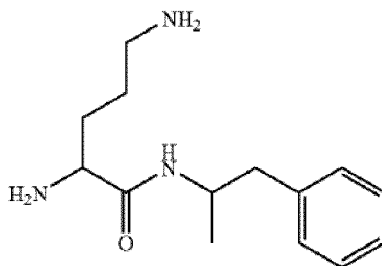


El documento US 2007/042955 A1 (Mickel *et al.*; 22 de febrero de 2007) describe ciertos compuestos que comprenden un resto químico (por ejemplo, un aminoácido) unido covalentemente a la anfetamina, para su uso en la reducción o prevención del abuso o la sobredosis de anfetamina. La Figura 3 muestra una fórmula química para un compuesto en el que la lisina está unida a la anfetamina a través de un enlace amida:

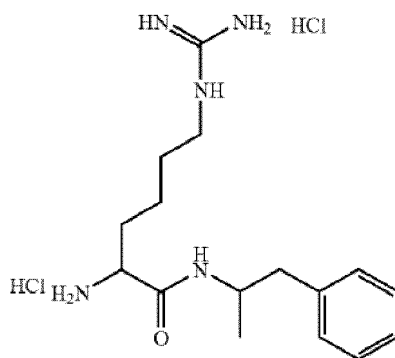


El documento US 2008/139653 A1 (Mickel *et al.*; 12 de junio de 2008) describe ciertos compuestos que comprenden un resto químico (por ejemplo, un aminoácido no convencional) unido covalentemente a la anfetamina, para su uso en la reducción o prevención del abuso o la sobredosis de anfetamina. El Esquema 1 de la página 5 del mismo

muestra una fórmula química para un compuesto en el que la ornitina está unida a la anfetamina a través de un enlace de amida:

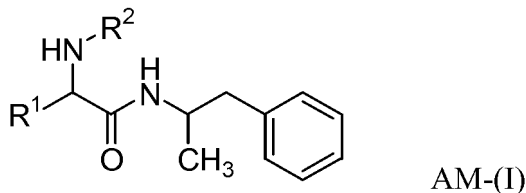


5 El Esquema 3 de las páginas 6-7 del mismo muestra una fórmula química para un compuesto en el que la homoarginina está unida a la anfetamina a través de un enlace de amida:



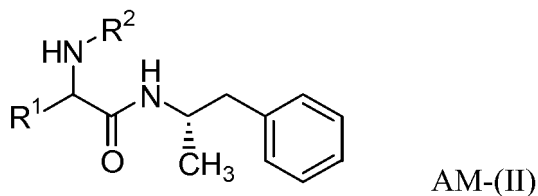
10 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula AM-(I):



20 en la que: R¹ es -CH₂CH₂CH₂NH(C=NH)NH₂ o -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y R² es un acilo o un acilo sustituido; o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

En una realización del primer aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula AM-(II):



25 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

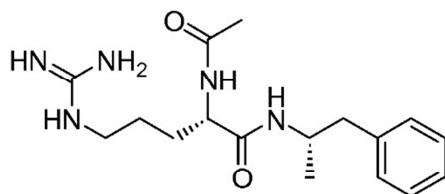
En una realización del primer aspecto, R¹ es -CH₂CH₂CH₂NH(C=NH)NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido.

30 En una realización del primer aspecto, R¹ es -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido.

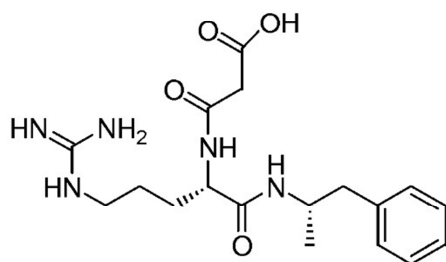
En una realización del primer aspecto, R^2 es acetilo, benzoílo, malonilo, piperonilo o succinilo.

En una realización del primer aspecto, R^2 es acetilo, malonilo o succinilo.

- 5 En una realización del primer aspecto, el compuesto es un compuesto seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo:

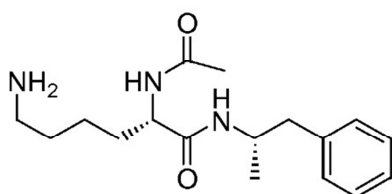


Compuesto AM-1;



Compuesto AM-2;

10 y

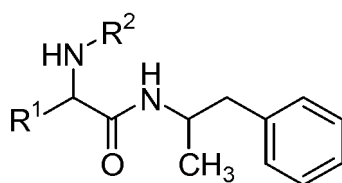


Compuesto AM-5;

Un segundo aspecto de la invención es una composición que comprende:

15

- (a) un compuesto de fórmula AM-(I):



AM-(I)

20

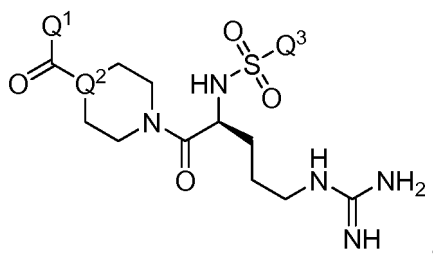
en la que: R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y R^2 es un acilo o un acilo sustituido; o una sal, un hidrato o un solvato del mismo; y

25

- (b) un inhibidor de la tripsina seleccionado entre:

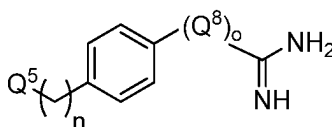
30

- (i) inhibidor de la tripsina de soja (SBTI);
- (ii) inhibidor de la tripsina-quimiotripsina de Bowman-Birk (BBSI);
- (iii) un compuesto de fórmula:



en la que: Q¹ es -O-Q⁴ o -Q⁴-COOH; Q² es N o CH; Q³ es arilo o arilo sustituido; y Q⁴ es alquilo C₁-C₄;

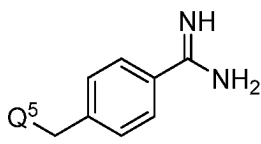
(iv) un compuesto de fórmula:



en la que:

Q⁵ es -C(O)-COOH o -NH-Q⁶-Q⁷-SO₂-C₆H₅; Q⁶ es -(CH₂)_p-COOH; Q⁷ es -(CH₂)_r-C₆H₅; Q⁸ es NH; n es un número entero de cero a dos; o es cero o uno; p es un número entero de uno a tres; y r es un número entero de uno a tres;

(v) un compuesto de fórmula:



en la que: Q⁵ es -C(O)-COOH o -NH-Q⁶-Q⁷-SO₂-C₆H₅; Q⁶ es -(CH₂)_p-COOH; Q⁷ es -(CH₂)_r-C₆H₅; p es un número entero de uno a tres; y r es un número entero de uno a tres;

(vi) (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 101);

(vii) (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 102);

(viii) (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 103);

(ix) (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 104);

(X) ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico (Compuesto 105);

(xi) 4-aminobenzoimidamida (Compuesto 106);

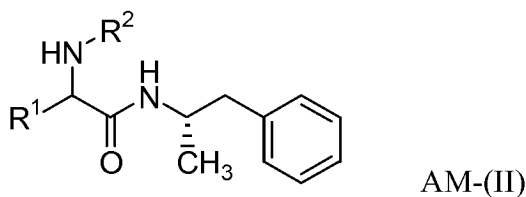
(xii) ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico (Compuesto 107);

(xiii) ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-(fenilmetilsulfonamido)butanamido)pentanoico (Compuesto 108);

(xiv) 6-carbamimidoilnaftalen-2-il 4-(diaminometilenoamino)benzoato (Compuesto 109); y

(xv) 4,4'-(pentano-1,5-diilbis(oxi))dibenzoimidamida (Compuesto 110).

En una realización del segundo aspecto, el compuesto es un compuesto de fórmula AM-(II):



5 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

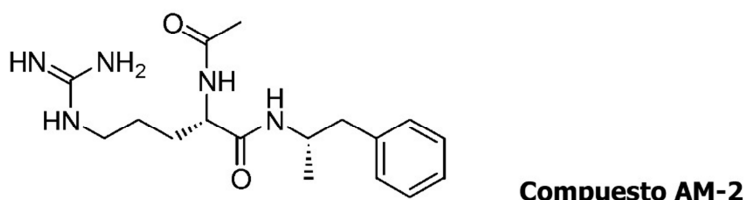
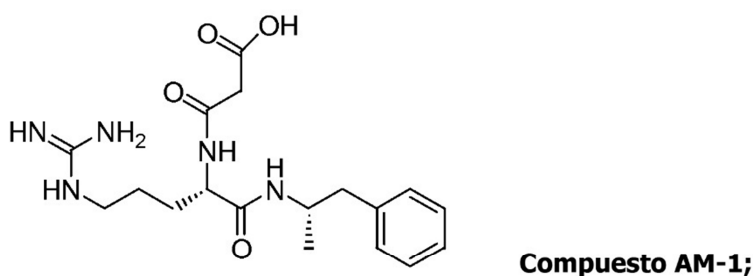
En una realización del segundo aspecto, R¹ es -CH₂CH₂CH₂NH(C=NH)NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido.

10 En una realización del segundo aspecto, R¹ es -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido.

En una realización del segundo aspecto, R² es acetilo, benzoílo, malonilo, piperonilo o succinilo.

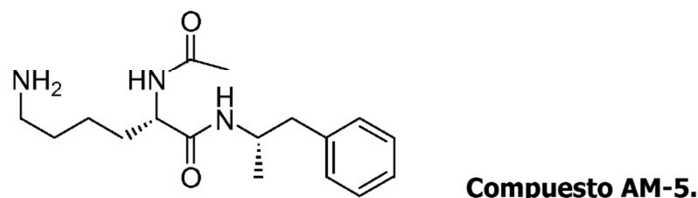
15 En una realización del segundo aspecto, R² es acetilo, malonilo, o succinilo.

En una realización del segundo aspecto, el compuesto es un compuesto seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo:



20

y



25

Un tercer aspecto de la invención es una composición de acuerdo con el segundo aspecto para su uso en un método de tratamiento de un paciente.

Descripción

30

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso, en la que las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco de anfetamina que proporciona una liberación controlada enzimáticamente de anfetamina. La composición puede comprender además un inhibidor enzimático que interactúa

con la/s enzima/s, que media la liberación controlada enzimáticamente de la anfetamina del profármaco de anfetamina para atenuar la escisión enzimática del profármaco de anfetamina.

En el presente documento, se desvelan composiciones que comprenden un profármaco de anfetamina, en las que el profármaco de anfetamina comprende anfetamina unida covalentemente a un prorresto que comprende un resto escindible por enzima GI, en las que la escisión del resto escindible por una enzima GI media la liberación de anfetamina; y, opcionalmente, un inhibidor de la enzima GI que interactúa con la enzima GI que media la liberación controlada enzimáticamente del profármaco de anfetamina tras la ingestión de la composición. Dicha escisión puede iniciar, contribuir a o efectuar la liberación de anfetamina.

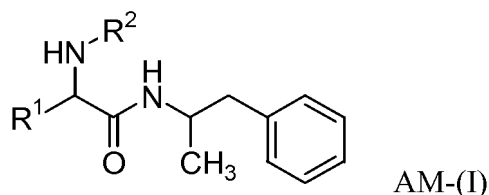
En el presente documento, se desvelan unidades de dosis que comprenden composiciones que comprenden una profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI, en las que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para proporcionar un perfil farmacocinético (FC) preseleccionado tras la ingestión. El perfil FC preseleccionado puede comprender al menos un valor de parámetro FC que sea inferior al valor del parámetro FC de la anfetamina liberada tras la ingestión de una dosis equivalente de profármaco de anfetamina en ausencia de inhibidor. El valor del parámetro FC se selecciona entre un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de anfetamina, un valor de exposición a la anfetamina y un valor de $(1/T_{m\acute{a}x})$ de la anfetamina).

La unidad de dosis puede proporcionar un perfil FC preseleccionado tras la ingestión de al menos dos unidades de dosis. El perfil FC preseleccionado de dichas unidades de dosis se puede modificar en relación con el perfil FC tras la ingestión de una dosis equivalente de profármaco de anfetamina sin inhibidor. Dicha unidad de dosis puede hacer que la ingestión de un número creciente de unidades de dosis proporcione un perfil FC lineal. Como alternativa, dicha unidad de dosis puede hacer que la ingestión de un número creciente de unidades de dosis proporcione un perfil FC no lineal. El valor del parámetro FC del perfil FC de dichas unidades de dosis se puede seleccionar entre un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de anfetamina, un valor de $(1/T_{m\acute{a}x})$ de anfetamina y un valor de exposición a la anfetamina.

Las composiciones pueden comprender un recipiente adecuado para contener una composición para la administración a un paciente; y una unidad de dosis como se describe en el presente documento dispuesta dentro del recipiente.

En el presente documento, se incluyen unidades de dosis de un profármaco de anfetamina y un inhibidor de enzima GI, en el que la unidad de dosis tiene un peso total de 1 microgramo a 2 gramos. En el presente documento, se incluyen composiciones farmacéuticas de un profármaco de anfetamina y un inhibidor de enzima GI, en el que el peso combinado del profármaco de anfetamina y del inhibidor de enzima GI es del 0,1 % al 99 % por gramo de la composición.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula AM-(I), y composiciones y unidades de dosis que comprenden un compuesto de fórmula AM-(I):

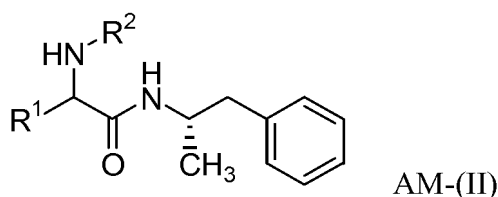


en la que

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y

R^2 es un acilo o un acilo sustituido;
o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

La presente divulgación proporciona un compuesto de fórmula AM-(II), y composiciones y unidades de dosis que comprenden un compuesto de fórmula AM-(II):

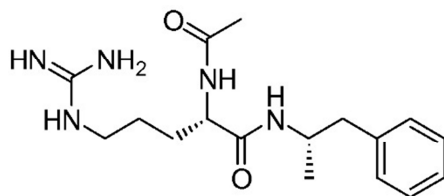


en la que

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está

unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y
 R^2 es un acilo o un acilo sustituido;
 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

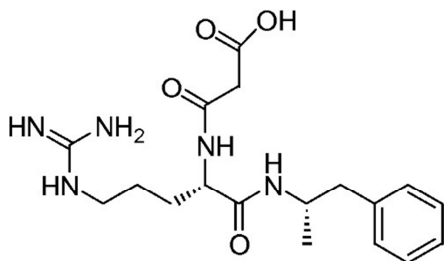
- 5 La presente divulgación proporciona el Compuesto AM-1, y las composiciones y unidades de dosis que comprenden el Compuesto AM-1:



Compuesto AM-1

- 10 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

La presente divulgación proporciona el Compuesto AM-2, y las composiciones y unidades de dosis que comprenden el Compuesto AM-2:

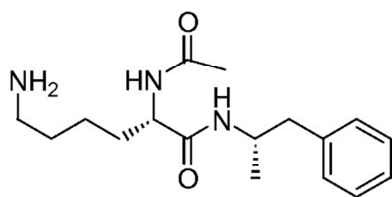


Compuesto AM-2

15

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

- 20 La presente divulgación proporciona el Compuesto AM-5, y las composiciones y unidades de dosis que comprenden el Compuesto AM-5:



Compuesto AM-5

25

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

- También se describen en el presente documento métodos para tratar a un paciente que comprenden administrar cualquiera de las composiciones o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesite. En el presente documento, se incluyen métodos para reducir los efectos secundarios de una terapia que comprenden administrar cualquiera de las composiciones o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesite. En el presente documento, se incluyen métodos para mejorar la observancia por parte de un paciente de una terapia prescrita por un médico que comprenden dirigir la administración de cualquiera de las composiciones o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesite. Dichos métodos pueden proporcionar una mejor observancia por parte del paciente de una terapia prescrita en comparación con la observancia por parte del paciente de una terapia prescrita usando un fármaco y/o usando un profármaco sin inhibidor en comparación con un profármaco con un inhibidor.

En el presente documento, se desvelan métodos para reducir el riesgo de sobredosis no intencionada de anfetamina que comprenden dirigir la administración de cualquiera de las composiciones farmacéuticas o unidades de dosis

descritas en el presente documento a un paciente que necesita tratamiento.

En el presente documento, se desvelan métodos para preparar una unidad de dosis que comprenden combinar un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI en una unidad de dosis, en los que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de anfetamina desde el profármaco de anfetamina.

En el presente documento, se desvelan métodos para disuadir del uso indebido o abuso de unidades de dosis múltiples de un profármaco de anfetamina que comprenden combinar un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI en una unidad de dosis, en los que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de anfetamina del profármaco de anfetamina, de manera que la ingestión de múltiples de unidades de dosis por un paciente no proporcione una liberación proporcional de anfetamina. La liberación de fármaco se reduce en comparación con la liberación de fármaco mediante una dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor.

Un método es un método para identificar un profármaco y un inhibidor de enzima GI adecuado para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método se puede realizar como, por ejemplo, un ensayo *in vitro*, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*.

En el presente documento, se desvelan métodos para identificar un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprenden combinar un profármaco de anfetamina, un inhibidor de enzima GI y una enzima GI en una mezcla de reacción, y detectar la conversión del profármaco de anfetamina, en los que una disminución en la conversión del profármaco de anfetamina en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión del profármaco de anfetamina en ausencia del inhibidor de la enzima GI indica que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

En el presente documento, se desvelan métodos para identificar un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprende administrar a un animal un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI, y detectar la conversión del profármaco de anfetamina, en los que una disminución de la conversión de la anfetamina en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión de anfetamina en ausencia del inhibidor de la enzima GI indica que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. La administración puede comprender administrar al animal dosis crecientes de inhibidor junto con una dosis fija seleccionada de profármaco de anfetamina. La detección de la conversión de los profármacos puede facilitar la identificación de una dosis de inhibidor y una dosis de profármaco de anfetamina que proporcione un perfil farmacocinético (FC) preseleccionado. Dichos métodos pueden realizarse como, por ejemplo, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*.

En el presente documento, se incluyen métodos para identificar un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprende administrar a un tejido animal un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la enzima GI, y detectar la conversión del profármaco de anfetamina, en los que una disminución en la conversión del profármaco de anfetamina en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión del profármaco de anfetamina en ausencia del inhibidor de la enzima GI indica que el profármaco de anfetamina y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 es un esquema que representa el efecto de aumentar el nivel de un inhibidor de enzima GI ("inhibidor", eje X) en un parámetro FC (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) (eje Y) para una dosis fija de profármaco. El efecto del inhibidor sobre un parámetro FC del profármaco puede variar de no detectable a moderado, para completar la inhibición (es decir, liberación del fármaco no detectable).

Figura 2 proporciona esquemas de concentración de fármaco en plasma (eje Y) con el tiempo. El Panel A es un esquema de un perfil farmacocinético (FC) tras la ingestión del profármaco con un inhibidor de enzima GI (línea discontinua), en el que el $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto a la del profármaco sin inhibidor (línea continua). El Panel B es un esquema de un perfil FC tras la ingestión del profármaco con inhibidor (línea discontinua), en el que la $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifican con respecto a los del profármaco sin inhibidor (línea continua). El Panel C es un esquema de un perfil FC tras la ingestión del profármaco con inhibidor (línea discontinua), en el que el $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto al del profármaco sin inhibidor (línea continua).

La Figura 3 proporciona esquemas que representan los perfiles FC de concentración-dosis diferenciales que se pueden producir como consecuencia de la dosificación de múltiples de una unidad de dosis (eje X) de la presente divulgación. Los diferentes perfiles FC (ilustrados en el presente documento para un parámetro FC representativo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco (eje Y)) se pueden proporcionar mediante el ajuste de la cantidad relativa de profármaco e inhibidor de enzima GI contenidos en una sola unidad de dosis o mediante el uso de un profármaco

o inhibidor diferente en la unidad de dosis.

Las Figuras 4(a) y 4(b) proporcionan gráficos de los resultados de exposición a la anfetamina para ratas a quienes se administraron diferentes dosis de Compuesto AM-1 de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación. La Figura 4(a) muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO de dosis crecientes de Compuesto AM-1. La Figura 4(b) muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-1.

La Figura 5 proporciona un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-1 con o sin una dosis conjunta de inhibidor de la tripsina de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 6 proporciona un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-1 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-1 a ratas de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación.

Las Figuras 7(a) y 7(b) proporcionan gráficos de los resultados de exposición a la anfetamina para ratas a quienes se administraron diferentes dosis de Compuesto AM-2 de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación. La Figura 7(a) muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO de dosis crecientes de Compuesto AM-2. La Figura 7(b) muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-2.

La Figura 8 muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-2 con o sin una dosis conjunta de inhibidor de la tripsina de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 9 muestra un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-2 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-2 a ratas de acuerdo con las realizaciones de la presente divulgación.

La Figura 10 muestra, por referencia, un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-3.

La Figura 11 muestra, por referencia, un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-3 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-3 a ratas.

La Figura 12 proporciona un gráfico que compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas del profármaco Compuesto AM-1 que se dosifica con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

La Figura 13A proporciona un gráfico que compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas de dosis únicas y múltiples de profármaco Compuesto AM-1 en ausencia de inhibidor de la tripsina. La Figura 13B proporciona un gráfico que compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas de unidades de dosis únicas y múltiples que comprenden el profármaco Compuesto AM-1 y el Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

La Figura 14 proporciona un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas del profármaco Compuesto AM-5.

La Figura 15 proporciona, por referencia, un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas del Compuesto AM-4.

La Figura 16 proporciona un gráfico de las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del profármaco Compuesto AM-5 y anfetamina tras la administración IV a ratas del profármaco Compuesto AM-5.

Definiciones

Los siguientes términos y expresiones tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa. Cualquier término sin definir tiene su significado reconocido en la técnica.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente, de cadena lineal o ramificada, saturado, obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono individual de un alcano precursor. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero sin limitación, metilo; etilo, propilos tales como propan-1-ilo o propan-2-ilo; y butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo o 2-metil-propan-2-ilo. Un grupo alquilo puede comprender de 1 a 20 átomos de carbono. Como alternativa, un grupo alquilo puede comprender de 1 a 10 átomos de carbono. Como alternativa, un grupo alquilo puede comprender de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono.

"Alcanilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo saturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico, derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero sin limitación, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo) o ciclobutan-1-ilo.

"Alquilenos" se refiere a una cadena de hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada, que normalmente tiene de

1 a 40 átomos de carbono, más normalmente, de 1 a 10 átomos de carbono, e incluso más normalmente, de 1 a 6 átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como los isómeros de metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o propileno (por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2-$).

- 5 "Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclica, que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno. El grupo puede estar en la configuración *cis* o *trans* sobre el/los doble/s enlace/s. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo o ciclobuta-1,3-dien-1-ilo.

- 15 "Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclica, que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo o but-3-in-1-ilo.

- 20 "Acilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$, en el que R^{30} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo según lo definido en el presente documento y en versiones sustituidas del mismo. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo, piperonilo, succinilo y manolilo.

- 25 El término "aminoacilo" se refiere al grupo $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, en el que R^{21} y R^{22} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, arilo, arilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido, y en el que R^{21} y R^{22} están unidos opcionalmente junto con el nitrógeno unido a los mismos, formando un grupo heterocíclico o heterocíclico sustituido, y en el que alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heterocíclico y heterocíclico sustituido son como se definen en el presente documento.

- 35 "Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-\text{OR}^{31}$, en el que R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo según lo definido en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi o ciclohexiloxi.

- 40 "Alcoxycarbonilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ en el que R^{31} representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo o ciclohexiloxycarbonilo.

- 45 "Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo aromático monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, críseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, penta-feno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. Un grupo arilo puede comprender de 6 a 20 átomos de carbono. Un grupo arilo puede comprender de 6 a 12 átomos de carbono. Son ejemplos de un grupo arilo fenilo y naftilo.

- 55 "Arilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente, un átomo de carbono terminal o sp^3 , está sustituido por un grupo arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalquenilo y/o arilalquinilo. Un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo ($\text{C}_7\text{-C}_{30}$), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) y el resto arilo es ($\text{C}_6\text{-C}_{20}$). Un grupo arilalquilo puede ser arilalquilo ($\text{C}_7\text{-C}_{20}$), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo arilalquilo es ($\text{C}_1\text{-C}_8$) y el resto arilo es ($\text{C}_6\text{-C}_{12}$).

- 60 "Arlarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular en el que se unen dos o más sistemas anulares aromáticos idénticos o no idénticos directamente unidos por un solo enlace, en el que el número de dichas uniones de anillo directo es uno menos que el número de sistemas de anillos aromáticos incluidos. Los grupos arilarilo típicos incluyen, pero sin limitación, bifenilo, trifenilo, fenil-naftilo, binaftilo, bifenil-naftilo y similares. Cuando se especifica el número de átomos de carbono en un grupo arilarilo, los números se refieren a

los átomos de carbono que comprenden cada anillo aromático. Por ejemplo, arilarilo (C₅-C₁₄) es un grupo arilarilo en el que cada anillo aromático comprende de 5 a 14 átomos de carbono, por ejemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo, fenilnaftilo, etc. Cada sistema de anillo aromático de un grupo arilarilo puede ser independientemente un aromático (C₅-C₁₄). Cada sistema de anillo aromático de un grupo arilarilo puede ser independientemente un aromático (C₅-C₁₀). Cada sistema de anillo aromático puede ser idéntico, por ejemplo, bifenilo, trifenilo, binaftilo o trinaftilo.

"Cicloalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloalcanilo" o "cicloalquenilo". Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. El grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo (C₃-C₁₀). El grupo cicloalquilo puede ser cicloalquilo (C₃-C₇).

"Cicloheteroalquilo" o "heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo cíclico saturado o insaturado en el que uno o más átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente por el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar el/los átomo/s de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usa la nomenclatura "cicloheteroalcanilo" o "cicloheteroalquenilo". Los grupos cicloheteroalquilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos obtenidos a partir de epóxidos, azirinas, tiiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidina o quinuclidina.

"Heteroalquilo, heteroalcanilo, heteroalquenilo y heteroalquinilo", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualquier átomo de hidrógeno asociado) se reemplazan independientemente por grupos heteroatómicos iguales o diferentes. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden estar incluidos en estos grupos incluyen, pero sin limitación, -O-, -S-, -S-S-, -O-S-, -NR³⁷R³⁸-, =N=N-, -N=N-, -N=N-NR³⁹R⁴⁰-, -PR⁴¹-, -P(O)₂-, -POR⁴²-, -O-P(O)₂-, -S-O-, -S-(O)-, -SO₂-, -SnR⁴³R⁴⁴- y similares, en los que R³⁷, R³⁸, R³⁹, R⁴⁰, R⁴¹, R⁴², R⁴³ y R⁴⁴ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un sólo átomo de un sistema de anillo heteroaromático. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero sin limitación, grupos derivados de acridina, arsinol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno, benzodioxol y similares. El grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de 5 a 20 elementos. El grupo heteroarilo puede ser heteroarilo de 5 a 10 elementos. Los grupos heteroarilo pueden ser aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno enlazados a un átomo de carbono, normalmente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado por un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. El grupo heteroarilalquilo puede ser un heteroarilalquilo de 6 a 30 elementos, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es 1 a 10 elementos y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 20 elementos. El grupo heteroarilalquilo puede ser heteroarilalquilo de 6 a 20 elementos, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene de 1 a 8 elementos, y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5 a 12 elementos.

"Sistema de anillo aromático", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillo cíclico o policíclico insaturado que tiene un sistema de electrones π conjugado. Se incluyen específicamente dentro de la definición de "sistema de anillos aromáticos" los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos típicos incluyen, pero sin limitación, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleyadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno o trinaftaleno.

"Sistema de anillo heteroaromático" por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillo aromático en el que uno o más átomos de carbono (y cualquiera de los átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente por el mismo o diferente heteroátomo. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero sin limitación, N, P, O, S, Si, etc. Se desvelan específicamente dentro de la definición de "sistemas de anillos heteroaromáticos" los sistemas de anillos condensados en los que uno o más de los anillos son aromáticos, y uno o más de los anillos están saturados o insaturados, tales como, por ejemplo,

arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillos heteroaromáticos típicos incluyen, pero sin limitación, arsindol, carbazol, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina,

5 purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol o xanteno.

"Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por el/los mismo/s o diferente/s sustituyente/s. Los sustituyentes típicos incluyen, pero sin limitación, alquilendioxi (tal como metilendioxi), -M, -R⁶⁰, -O-, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S-, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂O⁻, -S(O)₂OH, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻, -C(S)OR⁶⁰, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(S)NR⁶⁰R⁶¹, -NR⁶²C(NR⁶³)NR⁶⁰R⁶¹ y -C(NR⁶²)NR⁶⁰R⁶¹, donde M es halógeno; R⁶⁰, R⁶¹, R⁶² y R⁶³ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R⁶⁰ y R⁶¹, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R⁶⁴ y R⁶⁵ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R⁶⁴ y R⁶⁵, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Los sustituyentes pueden incluir -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -S-, =S, -NR⁶⁰R⁶¹, =NR⁶⁰, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -S(O)₂R⁶⁰, -OS(O)₂O⁻, -OS(O)₂R⁶⁰, -P(O)(O)₂, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(S)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻, -NR⁶²C(O)NR⁶⁰R⁶¹. Los sustituyentes pueden incluir -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -P(O)(OR⁶⁰)(O⁻), -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)NR⁶⁰R⁶¹, -C(O)O⁻. Los sustituyentes pueden incluir -M, -R⁶⁰, =O, -OR⁶⁰, -SR⁶⁰, -NR⁶⁰R⁶¹, -CF₃, -CN, -NO₂, -S(O)₂R⁶⁰, -OP(O)(OR⁶⁰)(OR⁶¹), -C(O)R⁶⁰, -C(O)OR⁶⁰, -C(O)O⁻, en los que R⁶⁰, R⁶¹ y R⁶² son como se han definido anteriormente. Por ejemplo, un grupo sustituido puede portar un sustituyente de metilendioxi o uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre un átomo de halógeno, un grupo alquilo (C₁₋₄) y un grupo alcoxi (C₁₋₄).

"Unidad de dosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un profármaco escindible con enzima GI (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, inhibidor de la tripsina). Una "unidad monodosis" es una sola unidad de una combinación de un profármaco escindible con enzima GI (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, inhibidor de la tripsina), unidad monodosis que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco (es decir, una cantidad suficiente de fármaco para efectuar un efecto terapéutico, por ejemplo, una dosis dentro de la ventana terapéutica o del intervalo terapéutico del respectivo fármaco). "Unidades multidosis" o "múltiplos de una unidad de dosis" o un "múltiplo de una unidad de dosis" se refieren a al menos dos unidades de dosis individuales.

"Perfil FC" se refiere a un perfil de concentración de fármaco en sangre o plasma. Dicho perfil puede ser una relación de la concentración del fármaco a lo largo del tiempo (es decir, un "perfil FC de concentración-tiempo") o una relación de la concentración del fármaco frente al número de dosis ingeridas (es decir, un "perfil FC de concentración-dosis"). Un perfil FC se caracteriza por los parámetros FC.

"Parámetro FC" se refiere a una medida de la concentración de fármaco en sangre o plasma, tal como: 1) "Cmáx de fármaco", la concentración máxima de fármaco alcanzada en sangre o plasma; 2) "Tmáx de fármaco", el tiempo transcurrido tras la ingestión para alcanzar la Cmáx; y 3) "exposición al fármaco", la concentración total del fármaco presente en sangre o plasma durante un período de tiempo seleccionado, que puede medirse usando el área bajo la curva (ABC) de un curso de tiempo de liberación del fármaco durante un período seleccionado de tiempo (t). La modificación de uno o más parámetros FC proporciona un perfil FC modificado.

"Perfil farmacodinámico (FD)" se refiere a un perfil de la eficacia de un fármaco en un paciente (o sujeto o usuario), que se caracteriza por los parámetros FD. Los "parámetros FD" incluyen la "Emáx del fármaco" (la eficacia máxima del fármaco), la "CE50 del fármaco" (la concentración del fármaco al 50 % de la Emáx) y los efectos secundarios.

"Enzima gastrointestinal" o "enzima GI" se refiere a una enzima ubicada en el tracto gastrointestinal (GI), que abarca los sitios anatómicos desde la boca hasta el ano. La tripsina es un ejemplo de una enzima GI.

"Resto escindible por enzima gastrointestinal" o "resto escindible por enzima GI" se refiere a un grupo que comprende un sitio susceptible de escisión por una enzima GI. Por ejemplo, un "resto escindible con tripsina" se refiere a un grupo que comprende un sitio susceptible de la escisión por la tripsina.

"Inhibidor enzimático gastrointestinal" o "inhibidor de enzima GI" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de una enzima gastrointestinal sobre un sustrato. El expresión también abarca sales de inhibidores de enzimas gastrointestinales. Por ejemplo, un "inhibidor de la tripsina" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de la tripsina sobre un sustrato.

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

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, 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-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido 4-metilbencil[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; y se combinan con una base orgánica, tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o N-metilglucamina.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos normalmente son sólidos cristalinos que tienen una proporción molar esencialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol o ácido acético. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

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

"Prevenir" o "prevención" o "profilaxis" se refieren a una reducción en el riesgo de aparición de una afección, tal como TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un agente activo que requiere una transformación dentro del organismo para liberar el agente activo. La transformación puede ser una transformación enzimática. Los profármacos son, con frecuencia, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el agente activo.

"Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un agente activo convierte el agente activo en un profármaco. Por lo general, el prorresto se unirá al fármaco a través de enlace/s que se escinde/n por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

"Tratar" o "tratamiento" de cualquier afección, tal como TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad, puede referirse a mejorar la afección (es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección). "Tratar" o "tratamiento" puede referirse a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. "Tratar" o "tratamiento" puede referirse a inhibir la afección, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o ambos. "Tratar" o "tratamiento" puede referirse a retrasar el inicio de la afección.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto (por ejemplo, profármaco) que, cuando se administra a un paciente para prevenir o tratar una afección tal como TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la afección y su gravedad y la edad, el peso, etc., del paciente.

Descripción detallada

Antes de describir adicionalmente la presente invención, ha de comprenderse que la presente invención no se limita a las realizaciones concretas descritas, ya que pueden, por supuesto, variar.

Cabe destacar que tal como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno", "una", y "el" o "la", incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Se observa además que las reivindicaciones pueden redactarse para excluir cualquier elemento opcional. Como tal, esta afirmación pretende servir como fundamento para el uso de dicha terminología excluyente tal como "solamente", "solo" y similares en relación con la cita de los elementos de las reivindicaciones o para el uso de una limitación "negativa".

Se debe entender que, como se usa en el presente documento, El término "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad. Por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos. Como tal, los términos "un", "una", "uno/a o más" y "al menos uno/a" se pueden usar indistintamente. De forma análoga, las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pueden usar indistintamente.

Las publicaciones descritas en el presente documento se proporcionan únicamente por su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. No debe interpretarse que nada en el presente documento constituya una admisión de que la presente invención no tenga derecho a anteponer dicha publicación por virtud de una invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes a las fechas de publicación reales, lo que podría necesitar ser confirmado de manera independiente.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente una persona normalmente experta en la técnica a la cual pertenece la presente invención. Aunque también pueden usarse en la puesta en práctica o el ensayo de la presente invención cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, a continuación, se describen los métodos y materiales preferidos.

Salvo que se indique lo contrario, los métodos y técnicas de las presentes realizaciones se realizan generalmente de acuerdo con métodos convencionales ya conocidos en la técnica y como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se mencionan y analizan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, Loudon, *Organic Chemistry*, cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: "Reactions, Mechanisms, and Structure"*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los presentes compuestos se ilustra en los ejemplos del presente documento. En ciertos casos, esta nomenclatura se ha derivado usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, Calif.).

Procedimientos de síntesis generales

Están disponibles muchas referencias generales que proporcionan esquemas de síntesis química comúnmente conocidos y condiciones útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, por ejemplo, Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry: "Reactions, Mechanisms, and Structure"*, Quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, *A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis*, cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos como se describen en el presente documento se pueden purificar por cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos, tal como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía preparativa de capa fina, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio iónico. Puede utilizarse cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. Véase, por ejemplo, *"Introduction to Modern Liquid Chromatography"*, 2.ª edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley y Sons, 1979; y *Thin Layer Chromatography*, ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos para la preparación de los compuestos de la presente divulgación, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede lograr por medio de grupos protectores convencionales como se describe en trabajos convencionales, tal como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, *"Protective Groups in Organic Synthesis"*, Cuarta edición, Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores pueden ser eliminados en una fase posterior conveniente usando métodos conocidos en la técnica.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir en forma de estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos que incluyen la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente puros, enantioméricamente puros o diastereoméricamente puros) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se desvelan en la descripción de los compuestos de la presente invención. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la materia. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas que incluyen la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos divulgados en el presente documento incluyen pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O u ^{18}O . 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 este documento.

Realizaciones representativas

Ahora se hará referencia en detalle a diversas realizaciones.

- 5 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso, en la que las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco de anfetamina que proporciona una liberación controlada enzimáticamente de anfetamina. La composición puede comprender además un inhibidor enzimático que interaccione con la/s enzima/s, que medie la liberación controlada enzimáticamente de la anfetamina del profármaco para atenuar la escisión enzimática del profármaco. En ciertos casos, la divulgación proporciona composiciones
- 10 farmacéuticas que comprenden un inhibidor enzimático y un profármaco de anfetamina que contiene un resto escindible por enzimas que, cuando se escinde, libera anfetamina.

Se describen también en el presente documento composiciones farmacéuticas, que comprenden un profármaco de anfetamina escindible por enzima gastrointestinal GI y, opcionalmente, un inhibidor enzimáticos GI. Un "profármaco de anfetamina escindible por enzima GI" es un profármaco de anfetamina que comprende un prorresto que comprende un resto escindible por enzima GI. Un resto escindible por enzima GI tiene un sitio que es susceptible ser escindido por una enzima GI. Los ejemplos de profármacos de anfetamina e inhibidores de enzimas se describen a continuación.

20 Profármacos de anfetamina

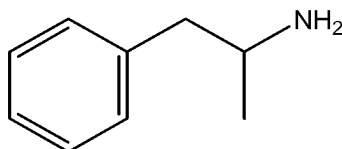
La anfetamina se refiere a una sustancia química que ejerce su acción farmacológica mediante la modulación de neurotransmisores, tales como dopamina, serotonina y norepinefrina. En determinadas realizaciones, la anfetamina es un compuesto con un farmacóforo que atraviesa la barrera hematoencefálica y tiene efectos de estimulación del

25 SNC y supresores del apetito central. Véase, por ejemplo, "Foye's Principles of Medicinal Chemistry", sexta edición, ed. T.L. Lemke y D.A. Williams, Lippincott Williams & Wilkins, 2008, en particular, capítulo 13, páginas 392-416.

La presente solicitud desvela un profármaco de anfetamina que proporciona una liberación controlada enzimáticamente de anfetamina. La solicitud desvela un prorresto que está unido a anfetamina a través del grupo

30 amino de la anfetamina.

La solicitud desvela un profármaco de anfetamina, en el que la anfetamina tiene un residuo de anfetamina de la siguiente estructura general:

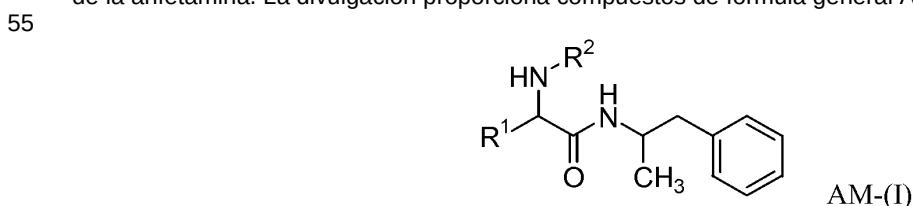


35 En determinadas realizaciones, se puede unir un prorresto a anfetamina a través de la modificación del resto amino del residuo de anfetamina. La liberación de anfetamina está mediada por la escisión enzimática del prorresto de la anfetamina. En determinadas realizaciones, se puede unir un prorresto a anfetamina a través del resto amino del residuo de anfetamina, tal como a través de un enlace covalente. La liberación de anfetamina está mediada por la escisión enzimática del prorresto de la anfetamina. En algunos casos, el prorresto comprende un resto escindible por una enzima que es susceptible de la escisión por una enzima GI. Dicha escisión puede iniciar, contribuir o afectar a la liberación del fármaco.

45 La divulgación proporciona un profármaco de anfetamina que proporciona una liberación controlada enzimáticamente de anfetamina. En un profármaco de anfetamina, se une un prorresto a través de la modificación del resto amino del residuo de anfetamina, tal como a través de un enlace amino o como una amida. La liberación de anfetamina está mediada por la escisión enzimática del prorresto de la anfetamina. La divulgación proporciona la liberación de anfetamina a través de la escisión enzimática del prorresto de la anfetamina.

50 Formula AM-(I)

La presente solicitud desvela profármacos de anfetamina en los que el prorresto está unido a través del grupo amino de la anfetamina. La divulgación proporciona compuestos de fórmula general AM-(I):



en la que

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y

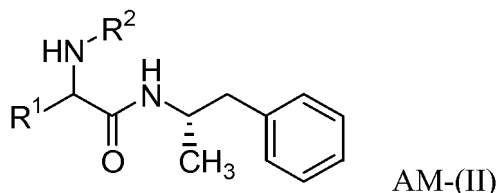
R^2 es un acilo o un acilo sustituido;

5 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

Fórmula AM-(II)

La solicitud desvela compuestos de fórmula general AM-(II):

10



en la que

15 R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido; y

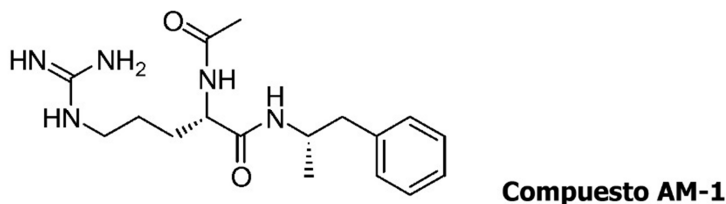
R^2 es un acilo o un acilo sustituido;

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

20 En ciertos casos, en las fórmulas AM-(I) y AM-(II), R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})(\text{NH}_2)$, la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido. En ciertos casos, en las fórmulas AM-(I) y AM-(II), R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido correspondiendo con la de un L-aminoácido.

25 En ciertos casos, R^2 es acilo. En ciertos casos, R^2 es acilo sustituido. En ciertos casos, R^2 es acetilo, benzoilo, malonilo, piperonilo o succinilo. En ciertos casos, R^2 es acetilo, malonilo o succinilo. En ciertos casos, R^2 es acetilo. En ciertos casos, R^2 es malonilo. En ciertos casos, R^2 es succinilo.

La divulgación proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:

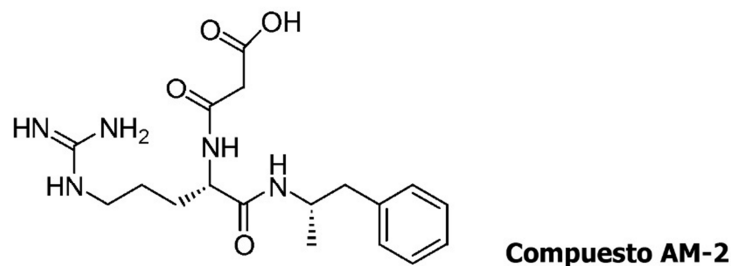


30

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

La solicitud desvela un compuesto de la siguiente fórmula:

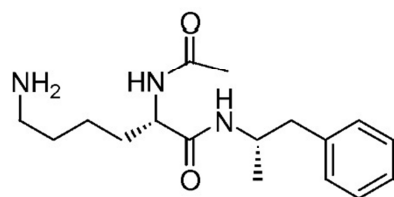
35



o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

40

La solicitud desvela un compuesto de la siguiente fórmula:



Compuesto AM-5

5 o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

En determinadas realizaciones, en las fórmulas AM-(I) y AM-(II), $-C(O)-CH(R^1)-NHR^2$ es un resto escindible por enzima GI. Un resto escindible por una enzima GI es un resto estructural que es capaz de ser escindido por una enzima GI. En ciertos casos, un resto escindible por una enzima GI comprende un resto cargado que puede encajar en el sitio activo de una enzima GI y que es capaz de orientar el profármaco para la escisión en un enlace escindible. Por ejemplo, el resto cargado puede ser un resto básico que existe como un resto cargado a pH fisiológico.

Para formar un resto escindible por la enzima GI, R^1 puede incluir una cadena lateral de L-lisina o una cadena lateral de L-arginina. Otros restos escindibles por enzimas GI incluyen, pero sin limitación, mimético de arginina, homólogos de arginina, truncamientos de arginina, arginina con diversos estados de oxidación (por ejemplo, metabolitos), miméticos de lisina, homólogos de lisina, truncamientos de lisina y lisina con diversos estados de oxidación (por ejemplo, metabolitos). Los ejemplos de miméticos de arginina y lisina incluyen arilguanidinas, arilamidinas (benzamidinas sustituidas), bencilaminas y (biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanamina y sus derivados.

En determinadas realizaciones, en las fórmulas AM-(I) y AM-(II), $-C(O)-CH(R^1)-NHR^2$ es un resto escindible por tripsina. Un resto escindible por tripsina es un resto estructural que es capaz de ser escindido por tripsina. En ciertos casos, un resto escindible por tripsina comprende un resto cargado que puede encajar en el sitio activo de la tripsina y que es capaz de orientar el profármaco para la escisión en un enlace escindible. Por ejemplo, el resto cargado puede ser un resto básico que existe como un resto cargado a pH fisiológico.

Para formar un resto escindible por tripsina, R^1 puede incluir una cadena lateral de L-lisina o de L-arginina. Otros restos escindibles por tripsina incluyen, pero sin limitación, mimético de arginina, homólogos de arginina, truncamientos de arginina, arginina con diversos estados de oxidación (por ejemplo, metabolitos), miméticos de lisina, homólogos de lisina, truncamientos de lisina y lisina con diversos estados de oxidación (por ejemplo, metabolitos). Los ejemplos de miméticos de arginina y lisina incluyen arilguanidinas, arilamidinas (benzamidinas sustituidas), bencilaminas y (biciclo[2.2.2]octan-1-il)metanamina y sus derivados.

La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmulas AM-(I) o AM-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus solvatos o estereoisómeros. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula AM-(I). En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende un compuesto de fórmula AM-(II). La presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del Compuesto AM-1, Compuesto AM-2 o Compuesto AM-5, o una sal farmacéuticamente aceptable, o uno de sus solvatos o estereoisómeros. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el Compuesto AM-1. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el Compuesto AM-2. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende el Compuesto AM-5.

45 **Procedimientos de síntesis generales para los Compuestos AM-1 y AM-2**

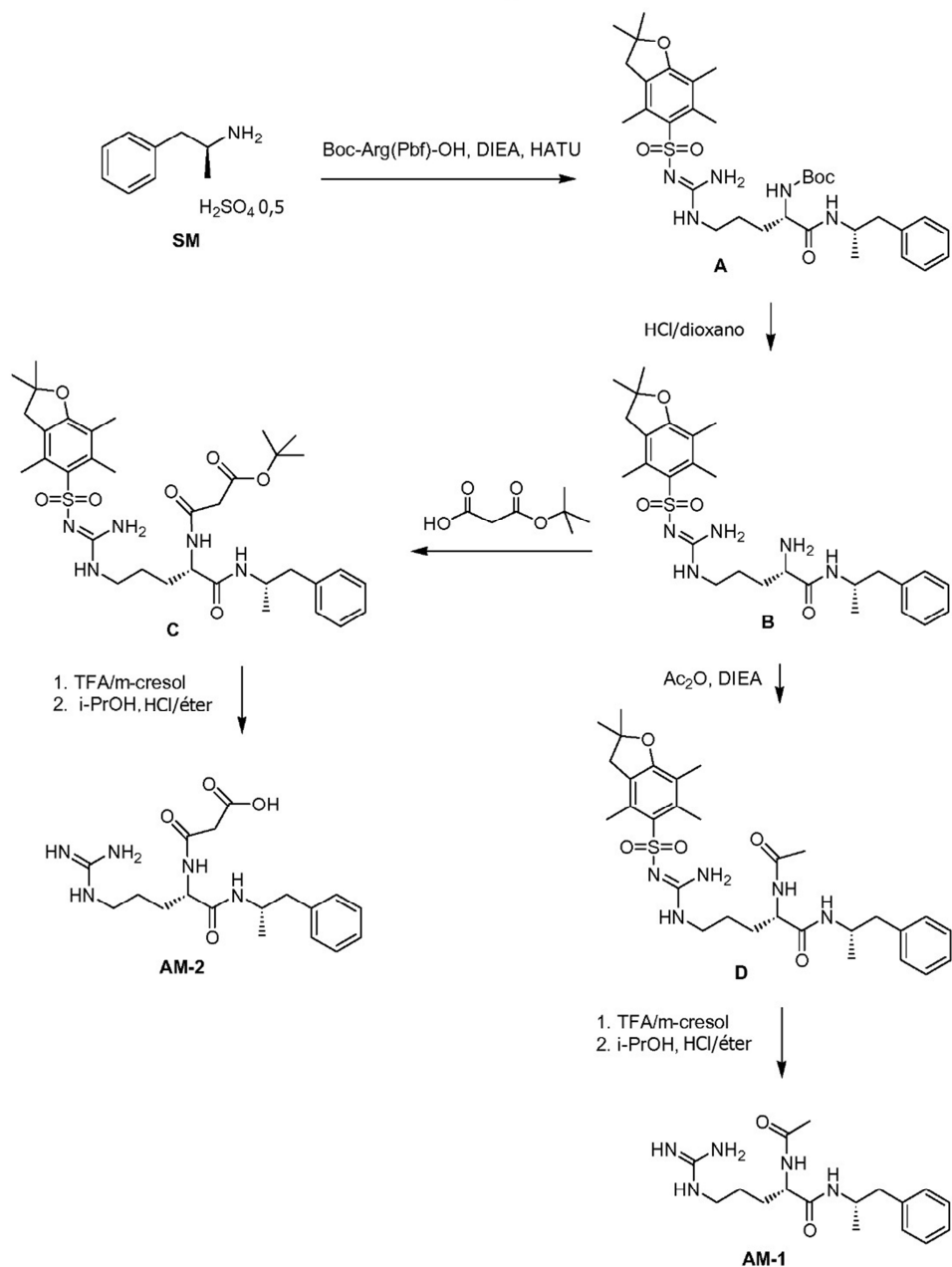
Los compuestos descritos en el presente documento se pueden obtener a través de las vías ilustradas genéricamente en el Esquema 1.

Los prorrrestos descritos en el presente documento, se pueden preparar y unir a compuestos que contienen grupos amino mediante procedimientos conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2ª ed. 1991); Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vol. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry", *Beilstein Institute of Organic Chemistry*, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis", Volúmenes 1-17, (Wiley Interscience); Trost *et al.*, "Comprehensive Organic Synthesis", (Pergamon Press, 1991); "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry", Volúmenes 1-45, (Karger, 1991); March, "Advanced Organic Chemistry", (Wiley Interscience), 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations", (VCH Publishers, 1989); Paquette, "Enciclopedia de Reagents for Organic Synthesis", (John Wiley & Sons, 1995), Bodanzsky, "Principles of Peptide

Synthesis", (SpringerVerlag, 1984); Bodanzsky, "Practice of Peptide Synthesis", (SpringerVerlag, 1984). Además, los materiales de partida se pueden obtener de fuentes comerciales o a través de procedimientos de síntesis bien establecidos, anteriormente citado.

- 5 Los compuestos AM-1 y AM-2 se pueden obtener a través de las vías ilustradas genéricamente en el Esquema 1.

Esquema 1



- 10 En el Esquema 1, el Compuesto SM se acopla con Boc-Arg (Pbf)-OH para formar el Compuesto A. Se pueden usar reactivos de acoplamiento peptídicos convencionales para la reacción. Los reactivos de acoplamiento peptídicos adecuados incluyen, pero sin limitación, EDCI y HOBt, PyBroP y diisopropiletilamina o HATU. A continuación, se retira el grupo Boc del Compuesto A, produciendo el Compuesto B. El grupo Boc se puede retirar con condiciones ácidas. Los reactivos adecuados que se pueden usar para la reacción de desprotección incluyen ácido trifluoroacético y ácido clorhídrico.

- 15 Con referencia adicional al Esquema 1, se une un grupo malonilo al Compuesto B a través de una reacción con malonato de mono-*tert*-butilo para formar el Compuesto C. La reacción entre el Compuesto B y el malonato de mono-*tert*-butilo se puede ayudar del uso de reactivos de activación, tales como anhídridos simétricos,

hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC)/1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP).

- 5 A continuación, se retira el grupo Pbf del Compuesto C para producir el Compuesto AM-2. El grupo Pbf se puede retirar con condiciones ácidas. Un reactivo adecuado que se puede usar para la reacción de desprotección es el ácido trifluoroacético.

- 10 En otra vía de síntesis para obtener el Compuesto AM-1, se acetila el Compuesto B en el grupo amino, produciendo el Compuesto D. La acetilación de los grupos amino se puede realizar con anhídrido acético, ácido acético o un haluro de acetilo.

- 15 A continuación, se retira el grupo Pbf del Compuesto D para producir el Compuesto AM-1. El grupo Pbf se puede retirar con condiciones ácidas. Un reactivo adecuado que se puede usar para la reacción de desprotección es el ácido trifluoroacético.

Aminoácidos encontrados en los profármacos

- 20 "Aminoácido" significa un componente básico de un polipéptido. Como se usa en el presente documento, "aminoácido" incluye los 20 L-aminoácidos que se producen de manera natural y todas las variantes de aminoácidos. En determinadas realizaciones, un aminoácido es un sustrato escindible para una enzima gastrointestinal.

- 25 "Aminoácidos de origen natural" significa los 20 L-aminoácidos de origen natural comunes, es decir, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

- 30 "Variantes de aminoácidos" significa un aminoácido distinto de cualquiera de los 20 L-aminoácidos comunes de origen natural que pueden ser hidrolizados por una proteasa de una manera similar a la capacidad de una proteasa para hidrolizar un L-aminoácido natural. Las variantes de aminoácidos, por tanto, incluyen aminoácidos o análogos de aminoácidos distintos de los 20 aminoácidos naturales. Las variantes de aminoácidos incluyen aminoácidos sintéticos. Las variantes de aminoácidos también incluyen derivados de aminoácidos. Un derivado se refiere a una sustancia que ha sido modificada con respecto a otra sustancia por modificación, sustitución parcial, homologación, truncamiento o un cambio en el estado de oxidación al tiempo que conserva la capacidad de ser escindida por una enzima GI.

- 40 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: ácido 2-aminoindan-2-carboxílico, ácido 2-aminoisobutírico, 4-amino-fenilalanina, 5-hidroxilisina, bifenilalanina, citrulina, ciclohexilalanina, ciclohexilglicina, dietilglicina, dipropilglicina, homoarginina, homocitrulina, homofenilalanina, homoprolina, homoserina, homotirosina, hidroxiprolina, lantionina, naftilalanina, norleucina, ornitina, fenilalanina(4-fluoro), fenilalanina(4-nitro), fenilglicina, ácido pipecólico, *terc*-butilalanina, *terc*-butilglicina, *terc*-leucina, ácido tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico, ácido α -aminobutírico, ácido γ -aminobutírico, ácido 2,3-diaminopropiónico, fenilalanina(2,3,4,5,6 pentafluoro), ácido aminohexanoico y sus derivados.

- 45 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación, N-metil-aminoácidos. Por ejemplo, la N-metil-alanina, el ácido N-metil-aspártico, el ácido N-metil-glutámico, la N-metil-glicina (sarcosina) son N-metil-aminoácidos.

- 50 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: deshidroalanina, etionina, hipusina, lantionina, pirrolisina, ácido α -aminoisobutírico, selenometionina y sus derivados.

- 55 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: ácido (3,2)-amino-benzoico, ácido 2-amino-metil-benzoico, ácido 2-amino-3-guanidinopropiónico, ácido 2-amino-3-metoxi-benzoico, ácido 2-amino-3-ureidopropiónico, ácido 3-amino-benzoico, ácido 4-amino-benzoico, ácido 4-amino-metil-benzoico, ácido 4-nitroantranílico, ácido 5-acetamido-2-aminobenzoico, ácido butanoico (HMB), glutatión, homocisteína, estatina, taurina, β -alanina, 2-hidroxi-4-(metiltio), ácido (3,4)-diamino-benzoico, ácido (3,5)-diamino-benzoico y sus derivados.

- 60 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: (2-amino-etil)cisteína, ácido 2-amino-3-etiloxibutanoico, butionina, cistatión, ácido cisteico, etionina, etoxiteorina, metilserina, N- ϵ - ϵ -dimetil-lisina, N- ω -nitro-arginina, sacaropina, sus derivados de isoserina y combinaciones de los mismos.

Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos incluyen, pero sin limitación: L-carnitina, selenocisteína, L-sarcosina, L-lisina, ácido benzoico, ácido cítrico, colina, EDTA o ácido succínico y sus derivados.

- 65 Ciertos ejemplos de variantes de aminoácidos son aminoalcoholes. Los ejemplos de aminoalcoholes incluyen, pero sin limitación: alaninol, indano, norefedrina, asparaginol, aspartimol, glutamol, leucinol, metioninol, fenilalaninol,

prolinol, triptofanol, valinol, isoleucinol, argininol, serinol, tirosinol, treoninol, cisteinol, lisinol, histidinol y sus derivados.

Inhibidores enzimáticos

5

La enzima capaz de escindir el resto enzimáticamente escindible de un profármaco de anfetamina puede ser una peptidasa, también denominada proteasa. En determinadas realizaciones, la enzima es una enzima localizada en el tracto gastrointestinal (GI), es decir, una enzima gastrointestinal o una enzima GI. La enzima puede ser una enzima digestiva, tal como una enzima gástrica, intestinal, pancreática o con borde en cepillo, o una enzima de la flora microbiana GI, tal como las que participan en la hidrólisis de péptidos. Los ejemplos incluyen una pepsina, tal como pepsina A o pepsina B; una tripsina; una quimiotripsina; una elastasa; una carboxipeptidasa, tal como carboxipeptidasa A o carboxipeptidasa B; una aminopeptidasa (tal como aminopeptidasa N o aminopeptidasa A; una endopeptidasa; una exopeptidasa; una dipeptidilaminopeptidasa tal como dipeptidilaminopeptidasa IV; una dipeptidasa; una tripeptidasa; o una enteropeptidasa. En determinadas realizaciones, la enzima es una proteasa citoplásmica ubicada en o del borde en cepillo GI. En determinadas realizaciones, la enzima es tripsina. Por consiguiente, en determinadas realizaciones, la composición correspondiente se administra por vía oral al paciente.

10

15

La divulgación proporciona una composición que comprende un inhibidor de enzima GI. Dicho inhibidor puede inhibir al menos una de cualquiera de las enzimas GI desveladas en el presente documento. Un ejemplo de un inhibidor de la enzima GI es un inhibidor de la proteasa, tal como un inhibidor de la tripsina.

20

Como se usa en el presente documento, el expresión "inhibidor de una enzima GI" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de una enzima GI sobre un sustrato. La capacidad de un agente para inhibir una enzima GI puede medirse usando ensayos bien conocidos en la técnica.

25

En determinadas realizaciones, la enzima GI capaz de escindir el resto escindible enzimáticamente puede ser una proteasa - estando el proresto que comprende el resto escindible enzimáticamente unido a la anfetamina o al profármaco a través de una amida (por ejemplo, un péptido: enlace -NHC(O)-). La divulgación proporciona inhibidores de proteasas.

30

Las proteasas se pueden clasificar como exopeptidasas o endopeptidasas. Los ejemplos de exopeptidasas incluyen aminopeptidasa y carboxipeptidasa (A, B o Y). Los ejemplos de endopeptidasas incluyen tripsina, quimiotripsina, elastasa, pepsina y papaína. La divulgación proporciona inhibidores de exopeptidasa y endopeptidasa.

35

En algunas realizaciones, la enzima es una enzima digestiva de una proteína. La divulgación proporciona inhibidores de enzimas digestivas. Una fase gástrica incluye enzimas estomacales, tales como la pepsina. Una fase intestinal incluye enzimas del duodeno del intestino delgado, tales como tripsina, quimiotripsina, elastasa, carboxipeptidasa A y carboxipeptidasa B. Una fase del borde en cepillo intestinal incluye enzimas del borde en cepillo intestinal pequeño, tal como aminopeptidasa N, aminopeptidasa A, endopeptidasas, dipeptidasas, dipeptidilaminopeptidasa y dipeptidilaminopeptidasa IV. Una fase intracelular intestinal incluye peptidasas intracelulares, tales como dipeptidasas (es decir, iminopeptidasa) y aminopeptidasa.

40

El inhibidor enzimático en las composiciones divulgadas puede ser un inhibidor de peptidasa o inhibidor de proteasa. En determinadas realizaciones, la enzima es una enzima digestiva tal como una enzima gástrica, pancreática o de borde en cepillo, tal como las que participan en la hidrólisis de péptidos. Los ejemplos incluyen pepsina, tripsina, quimiotripsina, colipasa, elastasa, aminopeptidasa N, aminopeptidasa A, dipeptidilaminopeptidasa IV, tripeptidasa o enteropeptidasa.

45

Las proteasas pueden ser inhibidas por inhibidores de proteínas o péptidos naturales, o por moléculas pequeñas naturales o inhibidores sintéticos. Los ejemplos de inhibidores de proteínas o péptidos que son inhibidores de la proteasa incluyen, pero sin limitación, α 1-antitripsina del plasma humano, aprotinina, inhibidor de la tripsina de la soja (SBTI), inhibidor de Bowman-Birk de la soja (BBSI), inhibidor de la tripsina de la clara de huevo (ovomucoide), cromostatina e inhibidor de la carboxipeptidasa derivada de la patata. Los ejemplos de inhibidores irreversibles de moléculas pequeñas que son inhibidores de la proteasa incluyen, pero sin limitación, TPCK (1-cloro-3-tosilamido-4-fenil-2-butanona), TLCK (1-cloro-3-tosilamido-7-amino-2-heptona) y PMSF (floruro de fenilmetilsulfonilo). Los ejemplos de inhibidores irreversibles de moléculas pequeñas que son inhibidores de la proteasa incluyen, pero sin limitación, benzamidina, apixabán, camostato, 3,4-dicloroisocumarina, ácido ϵ -aminocapríónico, amastatina, ácido lisianadioico, 1,10-fenantrolina, cisteamina y bestatina. Otros ejemplos de inhibidores de molécula pequeña son el Compuesto 101, Compuesto 102, Compuesto 103, Compuesto 104, Compuesto 105, Compuesto 106, Compuesto 107, Compuesto 108, Compuesto 109 y Compuesto 110, que se describen con mayor detalle a continuación.

55

60

La siguiente tabla muestra ejemplos de proteasas gastrointestinales (GI), ejemplos de sus sustratos correspondientes y ejemplos de inhibidores correspondientes.

Tabla de ejemplos de proteasas GI y sustratos e inhibidores correspondientes		
Proteasa GI	Sustratos	Inhibidores
Tripsina	R_{n-1} = Arg, Lys, restos cargados positivamente	TLCK, Benzamidina, Apixabán, Bowman Birk
Quimiotripsina	R_{n-1} = Phe, Tyr, Trp, restos hidrófobos voluminosos	TPCK ϵ -aminocapríónica Bowman-Birk
Pepsina	R_n = Leu, Phe, Trp, Tyr	Pepstatina, PMSF
Carboxipeptidasa B	R_n = Arg, Lys	Inhibidor derivado de la patata, Ácido lisianadioico
Carboxipeptidasa A	R_n no = Arg, Lys	Inhibidor derivado de la patata, 1,10-fenantrolina
Elastasa	R_{n-1} = Ala, Gli, Ser, restos neutros pequeños	α 1-antitripsina, 3,4-diclorocumarina
Aminopeptidasa	Todos los aa N-terminales libres	Bestatina, Amastatina

5 Inhibidores de la tripsina

Como se usa en el presente documento, el expresión "inhibidor de la tripsina" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de la tripsina sobre un sustrato. El expresión "inhibidor de la tripsina" también engloba las sales de inhibidores de la tripsina. La capacidad de un agente para inhibir la tripsina puede medirse usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo típico, una unidad corresponde a la cantidad de inhibidor que reduce la actividad de la tripsina en una unidad de éster etílico de benzoil-L-arginina (BAEE-U). Una BAEE-U es la cantidad de enzima que aumenta la absorbancia a 253 nm en 0,001 por minuto a pH 7,6 y 25 °C. Véase, por ejemplo, K. Ozawa, M. Laskowski, 1966, *J. Biol. Chem.* 241, 3955 e Y. Birk, 1976, *Meth. Enzymol.* 45, 700. En ciertos casos, un inhibidor de la tripsina puede interactuar con un sitio activo de la tripsina, tal como el bolsillo S1 y el bolsillo S3/4. El bolsillo S1 tiene un resto de aspartato que tiene afinidad por el resto cargado positivamente. El bolsillo S3/4 es un bolsillo hidrófobo. La divulgación proporciona inhibidores de la tripsina específicos e inhibidores de serina proteasa no específicos.

Existen muchos inhibidores de la tripsina conocidos en la técnica, tanto los específicos de la tripsina como los que inhiben la tripsina y otras proteasas tales como la quimiotripsina. La divulgación proporciona inhibidores de la tripsina que son proteínas, péptidos y moléculas pequeñas. La divulgación proporciona inhibidores de la tripsina que son inhibidores irreversibles o inhibidores reversibles. La divulgación proporciona inhibidores de la tripsina que son inhibidores competitivos, inhibidores no competitivos o inhibidores anticompetitivos. La divulgación proporciona inhibidores de la tripsina naturales, sintéticos o semisintéticos.

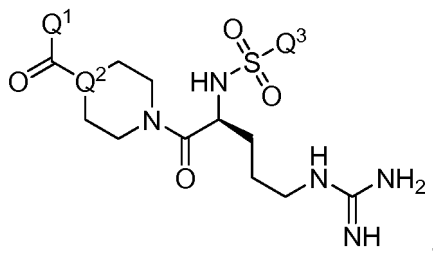
Los inhibidores de la tripsina pueden derivarse de varias fuentes animales o vegetales: por ejemplo, soja, maíz, lima y otros granos, calabaza, girasol, páncreas y pulmones bovinos y de otros animales, clara de huevo de pollo y pavo, fórmula infantil a base de soja y sangre de mamífero. Los inhibidores de la tripsina también pueden ser de origen microbiano: por ejemplo, antipaína; véase, por ejemplo, H. Umezawa, 1976, *Meth. Enzymol.* 45, 678.

El inhibidor de la tripsina se puede derivar de la soja. Los inhibidores de la tripsina derivados de la soja (*Glycine max*) están fácilmente disponibles y se consideran seguros para el consumo humano. Incluyen, pero sin limitación, SBTI, que inhibe la tripsina, y el inhibidor de Bowman-Birk, que inhibe la tripsina y la quimiotripsina. Dichos inhibidores de la tripsina están disponibles, por ejemplo en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.

Un inhibidor de la tripsina puede ser un mimético de arginina o un mimético de lisina, ya sea compuesto natural o sintético. El inhibidor de la tripsina es un mimético de arginina o un mimético de lisina, en el que el mimético de arginina o mimético de lisina es un compuesto sintético. Como se usa en el presente documento, un mimético de arginina o un mimético de lisina puede incluir un compuesto capaz de unirse a la bolsa P¹ de la tripsina e/o interferir con la función del sitio activo de la tripsina. El mimético de arginina o lisina puede ser un resto escindible o no escindible.

Los ejemplos de inhibidores de la tripsina, que son miméticos de arginina y/o miméticos de lisina, incluyen, pero sin limitación, arilguanidina, benzamidina, 3,4-dicloroisocumarina, diisopropilfluorofosfato, mesilato de gabexato y fluoruro de fenilmetanosulfonilo, o versiones sustituidas o análogos de los mismos. Los inhibidores de la tripsina comprenden un grupo modificable covalentemente, tal como un resto de clorocetona, un resto de aldehído o un resto de epóxido. Otros ejemplos de inhibidores de la tripsina son aprotinina, camostato y pentamidina.

Otros ejemplos de inhibidores de la tripsina incluyen compuestos de fórmula:

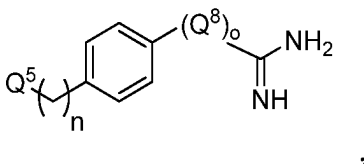


5 en la que:

Q^1 se selecciona entre $-O-Q^4$ o $-Q^4-COOH$, donde Q^4 es alquilo C_1-C_4 ;
 Q^2 es N o CH; y
 Q^3 es arilo o arilo sustituido.

10

Ciertos inhibidores de la tripsina incluyen compuestos de fórmula:



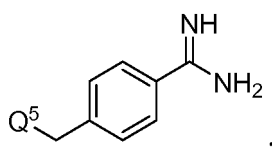
15 en la que:

Q^5 es $-C(O)-COOH$ o $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$, donde
 Q^6 es $-(CH_2)_p-COOH$;
 Q^7 es $-(CH_2)_r-C_6H_5$;
 Q^8 es NH;
n es un número entero de cero a dos;
o es cero o uno;
p es un número entero de uno a tres; y
r es un número entero de uno a tres.

20

25

Otros ejemplos de inhibidores de la tripsina incluyen compuestos de fórmula:

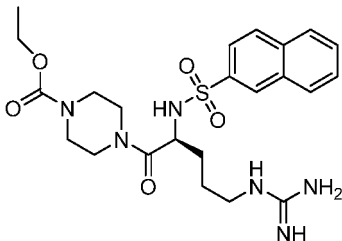
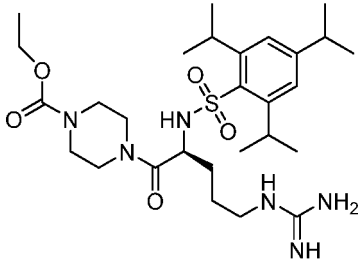
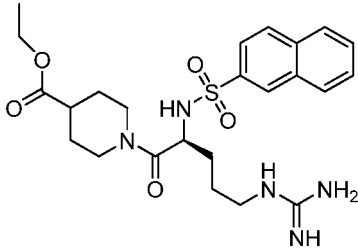
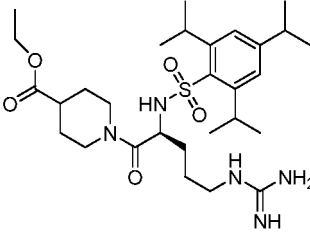
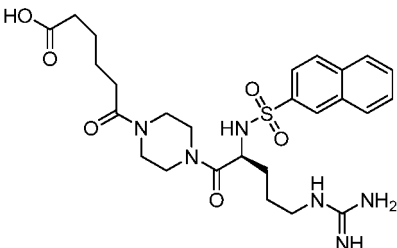
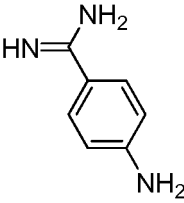


30 en la que:

Q^5 es $-C(O)-COOH$ o $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$, donde
 Q^6 es $-(CH_2)_p-COOH$;
 Q^7 es $-(CH_2)_r-C_6H_5$; y
p es un número entero de uno a tres; y
r es un número entero de uno a tres.

35

Determinados inhibidores de la tripsina incluyen los siguientes:

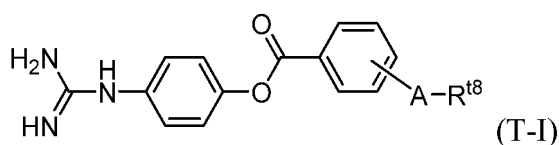
Compuesto 101		(S)-etil-4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato
Compuesto 102		(S)-etil-4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato
Compuesto 103		(S)-etil-1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato
Compuesto 104		(S)-etil-1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato
Compuesto 105		ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico
Compuesto 106		4-aminobenzoimidamida (también 4-aminobenzamidina)

Compuesto 107		ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico
Compuesto 108		ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-(fenilmetilsulfonamido)butanamido)pentanoico
Compuesto 109		6-carbamimidoilnaftalen-2-il-4-(diaminometilenoamino)benzoato
Compuesto 110		4,4'-(pentano-1,5-diilbis(oxi))dibenzoimidamida

En determinadas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es SBTI, BBSI, Compuesto 101, Compuesto 106, Compuesto 108, Compuesto 109 o Compuesto 110. El inhibidor de la tripsina puede ser camostato. En determinadas realizaciones, El inhibidor de la tripsina es el Compuesto 109.

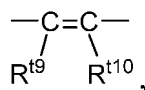
5

El inhibidor de la tripsina puede ser un compuesto de fórmula T-I:

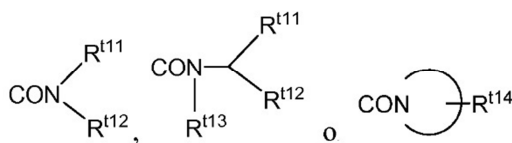


10 en la que

A representa un grupo de la siguiente fórmula:



15 Cada R^{t9} y R^{t10} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , R^{t8} representa un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas:



20

en las que W^{t11} , R^{t12} y R^{t13} representan cada uno independientemente

- (1) un átomo de hidrógeno,
- (2) un grupo fenilo,
- (3) un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo fenilo,
- (4) un grupo alquilo C_{1-10} ,
- (5) un grupo alcoxilo C_{1-10} ,
- (6) un grupo alquenilo C_{2-10} que tiene de 1 a 3 dobles enlaces,
- (7) un grupo alquinilo C_{2-10} que tiene de 1 a 2 triples enlaces,
- (8) un grupo de fórmula: $R^{t15}-C(O)XR^{t16}$,

en la que R^{t15} representa un enlace sencillo o un grupo alquileo C_{1-8} ,

X representa un átomo de oxígeno o un grupo NH, y

R^{t16} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} , un grupo fenilo o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo fenilo, o

- (9) un grupo cicloalquilo C_{3-7} ; La estructura

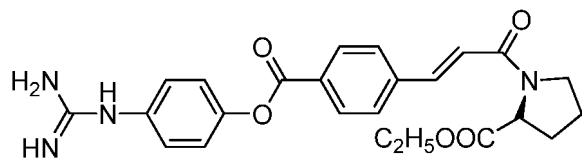
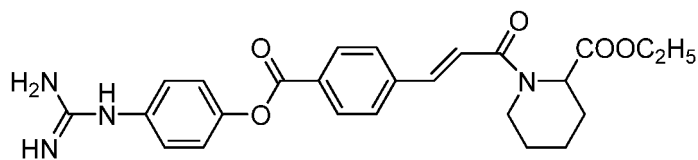
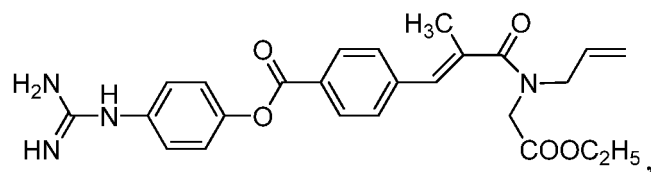
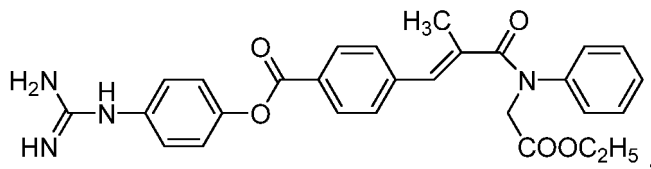


representa un heteroanillo monocíclico de 4-7 elementos que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno o de oxígeno,

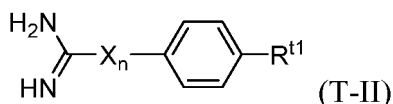
R^{t14} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo fenilo o un grupo de fórmula: $COOR^{t17}$, en la que R^{t17} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-4} o un grupo alquilo C_{1-4} sustituido por un grupo fenilo;

siempre que R^{t11} , R^{t12} y R^{t13} no representen simultáneamente átomos de hidrógeno; o sales no tóxicas, sales de adición de ácido o sus hidratos.

El inhibidor de la tripsina puede ser un compuesto seleccionado de los siguientes:



El inhibidor de la tripsina puede ser un compuesto de fórmula T-II:



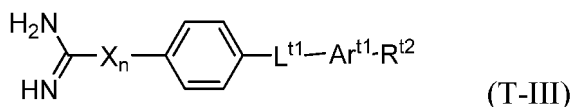
en la que

- 5 X es NH;
n es cero o uno; y
R^{t1} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidina, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en la que cada m es independientemente un número entero de cero a 2; y Rⁿ¹ y Rⁿ² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En la fórmula T-II, R^{t1} puede ser guanidino o amidino.

En la fórmula T-II, R^{t1} puede ser $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en la que m es uno y Rⁿ¹ y Rⁿ² son metilo.

El inhibidor de la tripsina puede ser un compuesto de fórmula T-III:



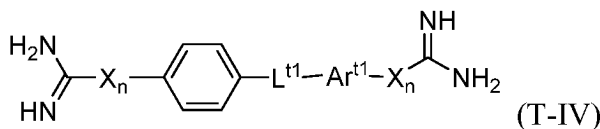
en la que

- X es NH;
n es cero o uno;
L^{t1} se selecciona entre $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-O-(CH_2)_m-O-$; $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$; $-C(O)-NR^{t3}-$; y $-NR^{t3}-C(O)-$;
25 R^{t3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;
Ar^{t1} y Ar^{t2} son cada uno independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido;
m es un número entero de 1 a 3; y
R^{t2} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcóxicarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidino, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en la que cada m es independientemente un número entero de cero a 2; y Rⁿ¹ y Rⁿ² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

En la fórmula T-III, R^{t2} puede ser guanidino o amidino.

- 35 En la fórmula T-III, R^{t2} puede ser $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en la que m es uno y Rⁿ¹ y Rⁿ² son metilo.

El inhibidor de la tripsina puede ser un compuesto de fórmula T-IV:



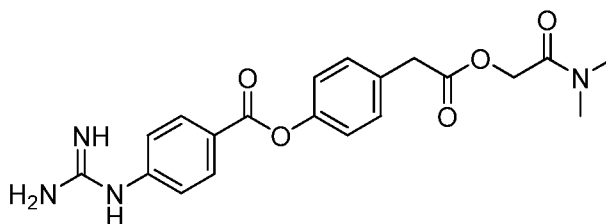
40 en la que

- cada X es NH;
cada n es independientemente cero o uno;
45 L^{t1} se selecciona entre $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-O-(CH_2)_m-O-$; $-OCH_2-Ar^{t2}-CH_2O-$; $-C(O)-NR^{t3}-$; y $-NR^{t3}-C(O)-$;
R^{t3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;
Ar^{t1} y Ar^{t2} son cada uno independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido; y
m es un número entero de 1 a 3.

- 50 En la fórmula T-IV, Ar^{t1} o Ar^{t2} puede ser fenilo.

En la fórmula T-IV, Ar^{t1} o Ar^{t2} puede ser naftilo.

El inhibidor de la tripsina puede ser



- 5 El inhibidor de la tripsina puede ser el Compuesto 110 o una variante de bis-arilamidina del mismo; véase, por ejemplo, J. D. Geratz, M. C.-F. Cheng y R. R. Tidwell (1976) *J Med. Chem.* 19, 634-639.

Se apreciará que la composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones puede comprender además uno o más inhibidores de la tripsina adicionales.

- 10 Debe apreciarse que la divulgación también proporciona inhibidores de otras enzimas que participan en la asimilación de proteínas que pueden usarse en combinación con un profármaco desvelado en el presente documento que comprende un aminoácido de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina o valina, o sus variantes de aminoácido.

Combinaciones de profármacos de anfetamina e inhibidores enzimáticos

- 20 Como se ha analizado anteriormente, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor enzimático y un profármaco de anfetamina que contiene un resto escindible por enzimas que, cuando se escinde, facilita la liberación de anfetamina.

Los ejemplos de composiciones que contienen un profármaco de anfetamina y un inhibidor enzimático (por ejemplo, un inhibidor de la tripsina) se describen a continuación.

25 **Combinaciones de fórmulas AM-(I) a AM-(II) e inhibidor enzimático**

En el presente documento, se describe una composición farmacéutica, que comprende un inhibidor enzimático y un compuesto de fórmulas generales AM-(I) a AM-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 30 En el presente documento, se describe una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de Fórmulas T-I a T-IV y un compuesto de Fórmulas generales AM-(I) a AM-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmulas generales AM-(I) a AM-(II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En el presente documento, se describe una combinación de un compuesto de Fórmula AM-(I) y un inhibidor enzimático. En determinadas realizaciones, las combinaciones de un compuesto de Fórmula AM-(I) y un inhibidor enzimático incluyen las siguientes: un compuesto de Fórmula AM-(I) y SBTI; un compuesto de Fórmula AM-(I) y BBSI; un compuesto de Fórmula AM-(I) y el Compuesto 101; un compuesto de Fórmula AM-(I) y el Compuesto 106; un compuesto de Fórmula AM-(I) y el Compuesto 108; un compuesto de Fórmula AM-(I) y el Compuesto 109; un compuesto de Fórmula AM-(I) y el Compuesto 110; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 45 En el presente documento, se describe una combinación de un compuesto de Fórmula AM-(II) y un inhibidor enzimático. En determinadas realizaciones, las combinaciones de un compuesto de Fórmula AM-(II) y un inhibidor enzimático incluyen las siguientes: un compuesto de Fórmula AM-(II) y SBTI; un compuesto de Fórmula AM-(II) y BBSI; un compuesto de Fórmula AM-(II) y el Compuesto 101; un compuesto de Fórmula AM-(II) y el Compuesto 106; un compuesto de Fórmula AM-(II) y el Compuesto 108; un compuesto de Fórmula AM-(II) y el Compuesto 109; un compuesto de Fórmula AM-(II) y el Compuesto 110; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 50 En el presente documento, se describe una combinación del Compuesto AM-1 y un inhibidor de la tripsina. El Compuesto AM-1 es ((R)-1-metil-2-feniletíl)-amida de ácido 2-acetilamino-5-guanidino-pentanoico o anfetamina-arginina-acetato. En determinadas realizaciones, las combinaciones del Compuesto AM-1 y un inhibidor de la tripsina incluyen los siguientes: Compuesto AM-1 y SBTI; Compuesto AM-1 y BBSI; Compuesto AM-1 y Compuesto 101; Compuesto AM-1 y Compuesto 106; Compuesto AM-1 y Compuesto 108; Compuesto AM-1 y Compuesto 109; Compuesto AM-1 y Compuesto 110; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En el presente documento, se describe una combinación del Compuesto AM-2 y un inhibidor de la tripsina. El Compuesto AM-2 es ácido N-[4-guanidin-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-butil]-malónico o anfetamina-arginina-

ácido malónico. En determinadas realizaciones, las combinaciones del Compuesto AM-2 y un inhibidor de la tripsina incluyen los siguientes: Compuesto AM-2 y SBTI; Compuesto AM-2 y BBSI; Compuesto AM-2 y Compuesto 101; Compuesto AM-2 y Compuesto 106; Compuesto AM-2 y Compuesto 108; Compuesto AM-2 y Compuesto 109; Compuesto AM-2 y Compuesto 110; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En el presente documento, se describe una combinación del Compuesto AM-5 y un inhibidor de la tripsina. El Compuesto AM-5 es anfetamina-lisina-acetato. En determinadas realizaciones, las combinaciones del Compuesto AM-5 y un inhibidor de la tripsina incluyen los siguientes: Compuesto AM-5 y SBTI; Compuesto AM-5 y BBSI; Compuesto AM-5 y Compuesto 101; Compuesto AM-5 y Compuesto 106; Compuesto AM-5 y Compuesto 108; Compuesto AM-5 y Compuesto 109; Compuesto AM-5 y Compuesto 110; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmula AM-(I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmula AM-(II) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmula AM-1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmula AM-2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende el Compuesto 109 y un compuesto de fórmula AM-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Combinaciones de profármacos de anfetamina y otros fármacos

25 La divulgación proporciona un profármaco de anfetamina y un profármaco o fármaco adicional incluido en una composición farmacéutica. Dicho profármaco o fármaco puede proporcionar efectos estimulantes adicionales o puede tener efectos distintos de, o además de, los efectos asociados con las anfetaminas. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de anfetamina y un profármaco o fármaco adicional y, opcionalmente, comprende un inhibidor enzimático. También se incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, el inhibidor enzimático se selecciona de SBTI, BBSI, Compuesto 101, Compuesto 106, Compuesto 108, Compuesto 109 y Compuesto 110. El inhibidor enzimático es camostato.

35 En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender un profármaco de anfetamina, un fármaco no anfetamina y al menos un inhibidor enzimático.

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

40 La composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición está formulada convenientemente en una forma adecuada para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula, una película fina, un polvo, una suspensión, una solución, un jarabe, una dispersión o una emulsión. La composición puede contener componentes convencionales en los preparados farmacéuticos, por ejemplo, uno o más vehículos, 45 aglutinantes, lubricantes, excipientes (por ejemplo, para conferir características de liberación controlada), modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, agentes colorantes o agentes activos adicionales.

Los pacientes pueden ser seres humanos y también otros mamíferos, tales como ganado, animales de zoológico y animales de compañía, tales como un gato, perro y caballo.

50 También se describe en el presente documento una composición farmacéutica como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de afecciones tales como, pero sin limitación, Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), lesiones cerebrales, narcolepsia, obesidad, etc. La composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones es útil, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que padece TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia, obesidad, etc. Por consiguiente, la presente divulgación proporciona métodos de tratamiento o prevención del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad en un sujeto, métodos que implican la administración al sujeto de una composición desvelada. La presente divulgación proporciona una composición desvelada para su uso en tratamiento o prevención, o como un medicamento. La presente divulgación también proporciona el uso de una composición desvelada para la fabricación 60 de un medicamento, en especial, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad.

La presente divulgación proporciona el uso de un profármaco de anfetamina y un inhibidor enzimático, tal como un inhibidor de la tripsina, en el tratamiento del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad. La presente divulgación proporciona el uso de un profármaco de anfetamina y un inhibidor enzimático, tal como un inhibidor de la tripsina, en la prevención del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad.

La presente divulgación proporciona el uso de un profármaco de anfetamina y un inhibidor enzimático, tal como un inhibidor de la tripsina, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad. La presente divulgación proporciona el uso de un profármaco de anfetamina y un inhibidor enzimático, tal como un inhibidor de la tripsina, en la fabricación de un fármaco para la prevención del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad.

También se describe en el presente documento un método para tratar el TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad en un paciente que requiere tratamiento, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento. También se describe en el presente documento un método para prevenir el TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad en un paciente que requiere tratamiento, que comprende la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se describe en el presente documento.

La cantidad de composición desvelada en el presente documento para ser administrada a un paciente para que sea eficaz (es decir, para proporcionar niveles de anfetamina en sangre suficientes para que sea eficaz en el tratamiento o la profilaxis del TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad) dependerá de la biodisponibilidad de la composición en particular, la susceptibilidad de la composición particular a la activación de la enzima en el intestino, la cantidad y la potencia del inhibidor enzimático (por ejemplo, inhibidor de la tripsina) presente en la composición, así como de otros factores, tales como la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado del paciente, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. En general, la dosis de la composición puede ser tal que el profármaco de anfetamina se encuentre en el intervalo de 0,01 miligramos de profármaco por kilogramo a 20 miligramos de profármaco por kilogramo (mg/kg) de peso corporal. Por ejemplo, una composición que comprende un residuo de anfetamina puede administrarse a una dosis equivalente a la administración de anfetamina libre en el intervalo de 0,01 mg/kg a 40 mg/kg de peso corporal, o de 0,1 a 30 mg/kg de peso corporal, o de 0,2 a 20 mg/kg de peso corporal. Cuando la composición comprende un profármaco de anfetamina, la composición puede administrarse a una dosis tal que el nivel de anfetamina alcanzado en sangre esté en el intervalo de 0,5 ng/ml a 200 ng/ml.

La cantidad de un inhibidor enzimático (por ejemplo, un inhibidor de la tripsina) que se administrará al paciente para que sea eficaz (es decir, para atenuar la liberación de anfetamina cuando la administración de un profármaco de anfetamina desvelado en el presente documento solo conduzca a una sobreexposición a la anfetamina) dependerá de la dosis eficaz del profármaco en particular y de la potencia del inhibidor enzimático en particular, así como de otros factores, tales como la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado del paciente, la forma de administración y el juicio del médico que prescribe. En general, la dosis de inhibidor enzimático puede estar en el intervalo de 0,001 mg a 50 mg por mg de profármaco desvelado en el presente documento. La dosis de inhibidor enzimático puede estar en el intervalo de 0,05 mg a 50 mg por mg de profármaco desvelado en el presente documento. La dosis de inhibidor enzimático puede estar en el intervalo de 0,01 nanomoles a 100 micromoles por micromol de profármaco desvelado en el presente documento.

Unidades de dosis representativas de profármaco e inhibidor de enzima GI que tienen un perfil farmacocinético deseado

En el presente documento, se describe una composición que comprende (a) un profármaco de anfetamina de Fórmulas AM-(I) o AM-(II), que comprende anfetamina unida covalentemente a un prorroto que comprende un resto escindible por una enzima GI, en el que la escisión del resto escindible por una enzima GI media la liberación de la anfetamina, y (b) un inhibidor de la enzima GI que interactúa con la enzima GI que media la liberación de la anfetamina controlada enzimáticamente del profármaco tras la ingestión de la composición. Conjuntamente, la enzima GI puede ser tripsina, el resto escindible por la enzima GI es un resto escindible por tripsina, y el inhibidor de la enzima GI es un inhibidor de la tripsina.

En el presente documento, se describe una unidad de dosis que comprende una composición, tal como una composición farmacéutica, que comprende un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y un inhibidor de enzima GI, en la que el profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y el inhibidor de enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para proporcionar un perfil farmacocinético (FC) preseleccionado tras la ingestión. El perfil FC preseleccionado puede comprender al menos un valor de parámetro FC que es inferior al valor del parámetro FC de la anfetamina liberada tras la ingestión de una dosis equivalente de un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) en ausencia de inhibidor. El valor del parámetro FC se selecciona entre un valor de $C_{\text{máx}}$ de anfetamina, un valor de exposición a la anfetamina y un valor de $(1/T_{\text{máx}})$ de la anfetamina).

La unidad de dosis puede proporcionar un perfil FC preseleccionado tras la ingestión de al menos dos unidades de dosis. El perfil FC preseleccionado de dichas unidades de dosis se puede modificar en relación con el perfil FC tras la ingestión de una dosis equivalente de un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) sin inhibidor. Dicha unidad de dosis puede hacer que la ingestión de un número creciente de unidades de dosis proporcione un perfil FC lineal. Como alternativa, dicha unidad de dosis puede hacer que la ingestión de un número creciente de unidades de dosis proporcione un perfil FC no lineal. El valor del parámetro FC del perfil FC de dicha unidad de

dosis se puede seleccionar entre un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de anfetamina, un valor de $(1/T_{m\acute{a}x})$ de anfetamina y un valor de exposición a la anfetamina.

En el presente documento, se describen métodos para tratar a un paciente que comprenden administrar cualquiera de las composiciones, tales como composiciones farmacéuticas, que comprenden un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y un inhibidor de enzima GI o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente en necesidad de los mismos. En el presente documento, se describen métodos para reducir los efectos secundarios de una terapia que comprende administrar cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o unidades de dosis descritas en el presente documento, a un paciente que lo necesita. En el presente documento, se describen métodos para mejorar la observancia por parte del paciente de una terapia prescrita por un médico que comprende dirigir la administración de cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o unidades de dosis descritas en el presente documento, a un paciente que lo necesita. Dichos métodos pueden proporcionar una mejor observancia por parte del paciente de una terapia prescrita en comparación con la observancia por parte del paciente de una terapia prescrita usando un fármaco y/o usando un profármaco sin inhibidor en comparación con un profármaco con un inhibidor.

En el presente documento, se describen métodos para reducir el riesgo de una sobredosis no intencionada de anfetamina que comprende dirigir la administración de cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o unidades de dosis descritas en el presente documento, a un paciente que necesita el tratamiento.

En el presente documento, se describen métodos para preparar una unidad de dosis que comprenden combinar un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y un inhibidor de enzima GI en una unidad de dosis, en los que el profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y el inhibidor de la enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de anfetamina desde el profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II).

En el presente documento, se describen métodos para disuadir del uso indebido o abuso de unidades de dosis múltiples de un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) que comprenden combinar un profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y un inhibidor de la enzima GI en una unidad de dosis, en los que el profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II) y el inhibidor de la enzima GI están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de anfetamina del profármaco de anfetamina de fórmulas AM-(I) o AM-(II), de manera que la ingestión de múltiples de unidades de dosis por un paciente no proporcione una liberación proporcional de la anfetamina. La liberación de fármaco se reduce en comparación con la liberación de fármaco mediante una dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor.

Un método es un método para identificar un inhibidor de enzima GI y profármaco de fórmulas AM-(I) o AM-(II) adecuados para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método se puede realizar como, por ejemplo, un ensayo *in vitro*, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*. El inhibidor de enzima GI puede ser un inhibidor de la tripsina.

En el presente documento, se describen métodos para identificar un inhibidor de enzima GI y un profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II) adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprende combinar un profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II), un inhibidor de enzima GI y una enzima GI en una mezcla de reacción, y detectar la conversión del profármaco, en los que una disminución en la conversión del profármaco en presencia del inhibidor de enzima GI en comparación con la conversión del profármaco en ausencia del inhibidor de enzima GI indica que el inhibidor de enzima GI y el profármaco de las fórmulas AM-(I) o AM-(II) son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

En el presente documento, se describen métodos para identificar un inhibidor de enzima GI y un profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II) adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprende administrar a un animal un inhibidor de enzima GI y un profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II), y detectar la conversión del profármaco, en los que una disminución en la conversión de la anfetamina en presencia del inhibidor de enzima GI en comparación con la conversión de la anfetamina en ausencia del inhibidor de enzima GI indica que el inhibidor de enzima GI y el profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II) son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. La administración puede comprender administrar al animal dosis crecientes de inhibidor junto con una dosis fija seleccionada de profármaco. La detección de la conversión de los profármacos puede facilitar la identificación de una dosis de inhibidor y una dosis de profármaco que proporcione un perfil farmacocinético (FC) preseleccionado. Dichos métodos pueden realizarse como, por ejemplo, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*.

En el presente documento, se describen métodos para identificar un inhibidor de enzima GI y un profármaco de Fórmulas I-XII adecuados para la formulación en una unidad de dosis que comprende administrar en un tejido animal un inhibidor de enzima GI y un profármaco de Fórmulas AM-(I) o AM-(II), y detectar la conversión del profármaco, en los que una disminución en la conversión del profármaco en presencia del inhibidor de enzima GI en comparación con la conversión del profármaco en ausencia del inhibidor de enzima GI indica que el inhibidor de enzima GI y el profármaco de las fórmulas AM-(I) o AM-(II) son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

Unidades de dosis de profármaco e inhibidor que tienen un perfil farmacocinético deseado

La presente divulgación proporciona unidades de dosis de profármaco e inhibidor que pueden proporcionar un perfil farmacocinético (FC) deseado. Las unidades de dosis pueden proporcionar un perfil FC modificado en comparación con un perfil FC de referencia como se desvela en el presente documento. Se apreciará que un perfil FC modificado puede proporcionar un perfil farmacodinámico (FD) modificado. La ingestión de múltiplos de dicha unidad de dosis también puede proporcionar un perfil FC deseado.

A menos que se especifique otra cosa, "Unidad de dosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un profármaco escindible con enzima GI (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, un inhibidor de la tripsina). Una "unidad monodosis" es una sola unidad de una combinación de un profármaco escindible con enzima GI (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, un inhibidor de la tripsina), unidad monodosis que proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco (es decir, una cantidad suficiente de fármaco para producir un efecto terapéutico, por ejemplo, una dosis dentro de la ventana terapéutica o del intervalo terapéutico del respectivo fármaco). "Unidades multidosis" o "múltiplos de una unidad de dosis" o un "múltiplo de una unidad de dosis" se refieren a al menos dos unidades de dosis individuales.

Como se usa en el presente documento, un "perfil FC" se refiere a un perfil de concentración de fármaco en sangre o plasma. Dicho perfil puede ser una relación de concentración de fármaco a lo largo del tiempo (es decir, una "Perfil FC de concentración-tiempo") o una relación de concentración de fármaco versus número de dosis ingeridas (es decir, un "perfil FC de concentración-dosis"). Un perfil FC se caracteriza por los parámetros FC.

Como se usa en el presente documento, un "parámetro FC" se refiere a una medida de la concentración de fármaco en sangre o plasma, tal como: (1) "C_{máx} de fármaco", la concentración máxima de fármaco alcanzada en sangre o plasma; (2) "T_{máx} de fármaco", el tiempo transcurrido tras la ingestión para alcanzar la C_{máx}; y (3) "exposición al fármaco", la concentración total del fármaco presente en sangre o plasma durante un período de tiempo seleccionado, que puede medirse usando el área bajo la curva (ABC) de un curso de tiempo de liberación del fármaco durante un período seleccionado de tiempo (t). La modificación de uno o más parámetros FC proporciona un perfil FC modificado.

Con el fin de describir las características de las unidades de dosis de la presente divulgación, los "valores de los parámetros FC" que definen un perfil FC incluyen la C_{máx} del fármaco (por ejemplo, la C_{máx} de la anfetamina), la exposición total al fármaco (por ejemplo, el área bajo la curva) (por ejemplo, la exposición a la anfetamina) y 1/(T_{máx} del fármaco) (de manera que una disminución de 1/T_{máx} es indicativa de un retardo en el T_{máx} con respecto a un T_{máx} de referencia) (por ejemplo, 1/T_{máx} de la anfetamina). Por lo tanto, una disminución en el valor de un parámetro FC en relación con un valor de referencia del parámetro FC puede indicar, por ejemplo, una disminución en la C_{máx} del fármaco, una disminución en la exposición al fármaco y/o un T_{máx} retardado.

Las unidades de dosis de la presente divulgación se pueden adaptar para proporcionar un perfil FC modificado, por ejemplo, un perfil FC que sea diferente del alcanzado a partir de la dosificación de una dosis dada de profármaco en ausencia de inhibidor (es decir, sin inhibidor). Por ejemplo, las unidades de dosis pueden proporcionar al menos una de entre C_{máx} de fármaco reducida, T_{máx} del fármaco retardado y/o la exposición al fármaco disminuida en comparación con la ingestión de una dosis de profármaco en la misma cantidad, pero en ausencia de inhibidor. Dicha modificación se debe a la inclusión de un inhibidor en la unidad de dosis.

Como se usa en el presente documento, un "perfil farmacodinámico (FD)" se refiere a un perfil de la eficacia de un fármaco en un paciente (o sujeto o usuario), que se caracteriza por los parámetros FD. Los "parámetros FD" incluyen la "Emáx del fármaco" (la eficacia máxima del fármaco), la "CE₅₀ del fármaco" (la concentración del fármaco al 50 % de Emáx) y los efectos secundarios.

La Figura 1 es un esquema que ilustra un ejemplo del efecto de concentraciones crecientes de inhibidor sobre el parámetro FC C_{máx} del fármaco para una dosis fija de profármaco. A bajas concentraciones de inhibidor, puede no haber un efecto detectable en la liberación del fármaco, como se ilustra en la porción de meseta de la gráfica de la C_{máx} del fármaco (eje Y) frente a la concentración del inhibidor (eje X). A medida que aumenta la concentración del inhibidor, se alcanza una concentración a la que se atenúa la liberación del fármaco desde el profármaco, lo que provoca una disminución, o supresión, de la C_{máx} del fármaco. Por lo tanto, el efecto del inhibidor sobre un parámetro FC del profármaco para una unidad de dosis de la presente divulgación puede variar de no detectable, a moderado, para completar la inhibición (es decir, liberación del fármaco no detectable).

Una unidad de dosis puede adaptarse para proporcionar un perfil FC deseado (por ejemplo, un perfil FC de concentración-tiempo) tras la ingestión de una dosis única. Una unidad de dosis puede adaptarse para proporcionar un perfil FC deseado (por ejemplo, un perfil FC de concentración-dosis) tras la ingestión de múltiples unidades de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más unidades de dosis).

Unidades de dosis que proporcionan perfiles FC modificados

Una combinación de un profármaco y un inhibidor en una unidad de dosis puede proporcionar un perfil FC deseado (o "preseleccionado") (por ejemplo, un perfil FC de concentración-tiempo) tras la ingestión de una dosis única. El perfil FC de dicha unidad de dosis se puede caracterizar por uno o más de una $C_{m\acute{a}x}$ de fármaco preseleccionada, un $T_{m\acute{a}x}$ de fármaco preseleccionado o una exposición al fármaco preseleccionada. El perfil FC de la unidad de dosis se puede modificar en comparación con un perfil FC obtenido a partir de la dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor (es decir, una dosis que sea la misma que la unidad de dosis, excepto que carezca de inhibidor).

Un perfil FC modificado puede tener un valor de parámetro FC disminuido en relación con un valor de parámetro FC de referencia (por ejemplo, un valor de parámetro FC de un perfil FC tras la ingestión de una dosis de profármaco que es equivalente a una unidad de dosis, excepto sin inhibidor). Por ejemplo, una unidad de dosis puede proporcionar una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, una menor exposición al fármaco y/o un retraso del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

La Figura 2 presenta gráficos esquemáticos que muestran ejemplos de perfiles FC de la concentración-tiempo modificados de una unidad de dosis única. El panel A es un esquema de la concentración de fármaco en sangre o plasma (eje Y) tras un período de tiempo (eje X) tras la ingestión de profármaco en ausencia o presencia de inhibidor. La línea superior continua del Panel A proporciona un ejemplo de concentración de fármaco tras la ingestión de profármaco sin inhibidor. La línea inferior discontinua del Panel A representa la concentración del fármaco tras la ingestión de la misma dosis de profármaco con inhibidor. La ingestión de inhibidor con profármaco proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco disminuida en relación con la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco que resulta de la ingestión de la misma cantidad de profármaco en ausencia de inhibidor. El panel A también ilustra que la exposición total al fármaco tras la ingestión de profármaco con inhibidor también disminuye en relación con la ingesta de la misma cantidad de profármaco sin inhibidor.

El panel B de la Figura 2 proporciona otro ejemplo de una unidad de dosis que tiene un perfil FC de concentración-tiempo modificado. Al igual que en el Panel A, la línea superior continua representa la concentración del fármaco a lo largo del tiempo en sangre o plasma tras la ingestión del profármaco sin inhibidor, mientras que la línea inferior discontinua representa la concentración del fármaco tras la ingestión de la misma cantidad de profármaco con el inhibidor. En este ejemplo, la unidad de dosis proporciona un perfil FC que tiene una $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco disminuida, una menor exposición al fármaco y un $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco retardado (es decir, disminuido ($1/T_{m\acute{a}x}$ del fármaco) en relación con la ingestión de la misma dosis de profármaco sin inhibidor.

El panel C de la Figura 2 proporciona otro ejemplo de una unidad de dosis que tiene un perfil FC de concentración-tiempo modificado. Al igual que en el Panel A, la línea continua representa la concentración del fármaco a lo largo del tiempo en sangre o plasma tras la ingestión del profármaco sin inhibidor, mientras que la línea discontinua representa la concentración del fármaco tras la ingestión de la misma cantidad de profármaco con el inhibidor. En este ejemplo, la unidad de dosis proporciona un perfil FC que tiene un $T_{m\acute{a}x}$ retardado de fármaco (es decir, disminuido ($1/T_{m\acute{a}x}$ de fármaco) en relación con la ingestión de la misma dosis de profármaco sin inhibidor.

Las unidades de dosis que proporcionan un perfil FC modificado (por ejemplo, una $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco disminuida y/o un $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco retardado en comparación con un perfil FC del fármaco o un perfil FC del profármaco sin inhibidor), encuentran uso en la adaptación de la dosis del fármaco de acuerdo con las necesidades de un paciente (por ejemplo, mediante la selección de una unidad de dosis y/o la selección de una pauta posológica determinadas), la reducción de los efectos secundarios y/o la mejora en la observancia por parte del paciente (en comparación con los efectos secundarios o la observancia por parte del paciente asociados con el fármaco o profármaco) sin inhibidor). Como se usa en el presente documento, "observancia por parte del paciente" se refiere a si un paciente sigue las instrucciones de un profesional médico (por ejemplo, un doctor) que incluyen la ingestión de una dosis que no está ni muy por encima ni muy por debajo de la prescrita. Dichas unidades de dosis también reducen el riesgo de uso indebido, abuso o sobredosis por parte de un paciente en comparación con dicho/s riesgo/s asociado/s con el fármaco o profármaco sin inhibidor. Por ejemplo, las unidades de dosis con una $C_{m\acute{a}x}$ de fármaco reducida proporcionan menos recompensa por la ingestión que una dosis de la misma cantidad de fármaco y/o la misma cantidad de profármaco sin inhibidor.

Unidades de dosis que proporcionan perfiles FC modificados tras la ingestión de múltiples unidades de dosis

Una unidad de dosis de la presente divulgación se puede adaptar para proporcionar un perfil FC deseado (por ejemplo, un perfil FC de concentración-tiempo o un perfil FC de concentración-dosis) tras la ingestión de múltiples de una unidad de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más unidades de dosis). Un perfil FC de concentración-dosis se refiere a la relación entre un parámetro FC seleccionado y un número de unidades de dosis únicas ingeridas. Dicho perfil puede ser proporcional a la dosis, lineal (un perfil FC lineal) o no lineal (un perfil FC no lineal). Se puede proporcionar un perfil FC de concentración-dosis modificado ajustando las cantidades relativas de profármaco e inhibidor contenidas en una sola unidad de dosis y/o usando un profármaco y/o inhibidor diferentes.

La Figura 3 proporciona esquemas de ejemplos de perfiles FC de concentración-dosis (ilustrados por la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, eje Y) que pueden proporcionarse mediante la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis (eje X) de la presente divulgación. Cada perfil puede compararse con un perfil FC de concentración-dosis proporcionado por dosis crecientes de fármaco solo, donde la cantidad de fármaco en sangre o plasma de una dosis representa una cantidad terapéuticamente eficaz equivalente a la cantidad de fármaco liberado en sangre o plasma por una unidad de dosis de la divulgación. Dicho perfil FC de "fármaco solo" normalmente es proporcional a la dosis, que tiene una pendiente lineal positiva de ángulo de cuarenta y cinco grados. También debe apreciarse que un perfil FC de concentración-dosis resultante de la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis de la divulgación también puede compararse con otras referencias, tales como un perfil FC de concentración-dosis proporcionado por la ingestión de un número creciente de dosis de profármaco sin inhibidor, en el que la cantidad de fármaco liberado en sangre o plasma por una dosis única de profármaco en ausencia de inhibidor representa una cantidad terapéuticamente eficaz equivalente a la cantidad de fármaco liberado en sangre o plasma por una unidad de dosis de la divulgación.

Como se ilustra por la relación entre la concentración de profármaco e inhibidor de la Figura 1, una unidad de dosis puede incluir un inhibidor en una cantidad que no afecte de manera detectable a la liberación del fármaco tras la ingestión. La ingestión de múltiplos de dicha unidad de dosis puede proporcionar un perfil FC de concentración-dosis tal que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y el valor del parámetro FC sea lineal con una pendiente positiva, que es similar a, por ejemplo, un perfil FC proporcional a la dosis de cantidades crecientes solo de profármaco. El panel A de la Figura 3 representa dicho perfil. Las unidades de dosis que proporcionan un perfil FC de concentración-dosis que tiene dicho cambio no detectable en la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco *in vivo* en comparación con el perfil del profármaco solo pueden ser útiles para frustrar la conversión enzimática del profármaco de una unidad de dosis que tiene suficiente inhibidor para reducir o prevenir *in vitro* la escisión del profármaco escindible enzimáticamente por su respectiva enzima.

El panel B de la Figura 3 representa un perfil FC de concentración-dosis tal que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y el valor del parámetro FC es lineal con pendiente positiva, en el que el perfil muestra una pendiente reducida en relación con el panel A. Dicha unidad de dosis proporciona un perfil que tiene un valor de parámetro FC reducido (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ de fármaco) en relación con un valor de parámetro FC de referencia que muestra proporcionalidad de la dosis.

Los perfiles FC de concentración-dosis tras la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis pueden ser no lineales. El panel C de la Figura 3 representa un ejemplo de un perfil FC de concentración-dosis bifásico, no lineal. En este ejemplo, el perfil FC bifásico de concentración-dosis contiene una primera fase sobre la que el perfil FC de concentración-dosis tiene un aumento positivo, y luego una segunda fase sobre la que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro FC (por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es relativamente plana (esencialmente lineal con pendiente cero). Para dicha unidad de dosis, por ejemplo, se puede aumentar la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco para un número seleccionado de unidades de dosis (por ejemplo, 2, 3 o 4 unidades de dosis). Sin embargo, la ingestión de unidades de dosis adicionales no proporciona un aumento significativo de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

El panel D de la Figura 3 representa otro ejemplo de un perfil FC de concentración-dosis bifásico, no lineal. En este ejemplo, el perfil FC bifásico de concentración-dosis se caracteriza por una primera fase, sobre la que el perfil FC de concentración-dosis tiene un aumento positivo, y una segunda fase, sobre la que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro FC (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) disminuye. Las unidades de dosis que proporcionan este perfil FC de concentración-dosis proporcionan un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco para un número seleccionado de unidades de dosis ingeridas (por ejemplo, 2, 3 o 4 unidades de dosis). Sin embargo, la ingestión de otras unidades de dosis adicionales no proporciona un aumento significativo en la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, y en su lugar, proporciona una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

El panel E de la Figura 3 representa un perfil FC de concentración-dosis en el que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un parámetro FC (por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es lineal con pendiente cero. Dichas unidades de dosis no proporcionan un aumento o una disminución significativos de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco con la ingestión de múltiplos de unidades de dosis.

El panel F de la Figura 3 representa un perfil FC de concentración-dosis en el que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro FC (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es lineal con una pendiente negativa. Por lo tanto, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco disminuye a medida que aumenta el número de unidades de dosis ingeridas.

Las unidades de dosis que proporcionan perfiles FC de concentración-dosis cuando se ingieren múltiplos de una unidad de dosis encuentran un uso en la adaptación de una pauta posológica para proporcionar un nivel terapéutico de fármaco liberado al tiempo que reduce el riesgo de sobredosis, uso indebido o abuso. Dicha reducción en el riesgo puede compararse con una referencia, por ejemplo, a la administración de un fármaco solo o un profármaco solo. En una realización, se puede reducir el riesgo en comparación con la administración de un fármaco o profármaco que proporciona un perfil FC proporcional de concentración-dosis. Una unidad de dosis que proporciona un perfil FC de concentración-dosis puede reducir el riesgo de sobredosis en el paciente a través de la ingestión inadvertida de unidades de dosis por encima de una dosis prescrita. Dicha unidad de dosis puede reducir el riesgo

de uso indebido del paciente (por ejemplo, a través de la automedicación). Dicha unidad de dosis puede desalentar el abuso a través de la ingestión deliberada de múltiples unidades de dosis. Por ejemplo, una unidad de dosis que proporciona un perfil FC bifásico de concentración-dosis puede permitir un aumento en la liberación del fármaco para un número limitado de unidades de dosis ingeridas, tras lo que no se observa un aumento en la liberación del fármaco con la ingesta de más unidades de dosis. En otro ejemplo, una unidad de dosis que proporciona un perfil FC de concentración-dosis de pendiente cero puede permitir la retención de un perfil de liberación de fármaco similar independientemente del número de unidades de dosis ingeridas.

La ingestión de múltiplos de una unidad de dosis puede proporcionar el ajuste de un valor de parámetro FC con respecto a la ingestión de múltiplos de la misma dosis (bien como fármaco solo o como un profármaco) en ausencia de inhibidor de modo que, por ejemplo, la ingestión de un número seleccionado (por ejemplo, 2, 3, 4 o más) de una sola unidad de dosis proporciona una reducción de un valor de parámetro FC en comparación con la ingestión del mismo número de dosis en ausencia de inhibidor.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que tienen un inhibidor para proporcionar la protección de un compuesto terapéutico de la degradación en el tracto GI. El inhibidor se puede combinar con un fármaco (es decir, no un profármaco) para proporcionar la protección del fármaco de la degradación en el sistema GI. En este ejemplo, la composición de inhibidor y fármaco proporciona un perfil FC modificado mediante el aumento de un parámetro FC. El inhibidor también se puede combinar con un profármaco que sea susceptible a la degradación por un enzima GI y que tenga un sitio de acción fuera del tracto GI. En esta composición, el inhibidor protege el profármaco ingerido en el tracto GI antes de su distribución fuera del tracto GI y de la escisión en un sitio de acción deseado.

Métodos usados para definir las cantidades relativas de profármaco e inhibidor en una unidad de dosis

Se pueden preparar unidades de dosis que proporcionen un perfil FC deseado, tales como un perfil FC de concentración-tiempo deseado y/o un perfil FC de concentración-dosis deseado, mediante la combinación de un profármaco y un inhibidor en una unidad de dosis en cantidades relativas eficaces, proporcionando la liberación del fármaco que proporcione un perfil FC de fármaco deseado tras la ingestión por un paciente.

Los profármacos se pueden seleccionar como adecuados para su uso en una unidad de dosis mediante la determinación de la competencia de liberación de fármaco mediada por la enzima GI del profármaco. Esto se puede realizar *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

Se pueden realizar ensayos *in vitro* mediante la combinación de un profármaco con enzima GI (por ejemplo, tripsina) en una mezcla de reacción. La enzima GI se puede proporcionar en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para catalizar la escisión del profármaco. Los ensayos se realizan en condiciones adecuadas y, opcionalmente, pueden realizarse en condiciones que imiten a las que se encuentran en el tracto GI de un sujeto, por ejemplo, un ser humano. La "conversión del profármaco" se refiere a la liberación de fármaco desde el profármaco. La conversión del profármaco puede evaluarse mediante la detección de un nivel de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado) y/o mediante la detección de un nivel de profármaco que se mantiene en presencia de la enzima GI. La conversión del profármaco también puede evaluarse mediante la detección de la velocidad a la que se produce un producto de conversión del profármaco o la velocidad a la que desaparece el profármaco. Un aumento del fármaco liberado, o una disminución del profármaco, indican que se ha producido la conversión del profármaco. Los profármacos que presentan un nivel aceptable de conversión del profármaco en presencia de la enzima GI en un período de tiempo aceptable son adecuados para su uso en una unidad de dosis en combinación con un inhibidor de la enzima GI que demuestra mediar la conversión del profármaco.

Los ensayos *in vivo* pueden evaluar la idoneidad de un profármaco para su uso en una unidad de dosis mediante la administración del profármaco a un animal (por ejemplo, un ser humano o un animal, por ejemplo, rata, perro, cerdo, etc.). Dicha administración puede ser enteral (por ejemplo, administración oral). La conversión del profármaco se puede detectar, por ejemplo, mediante la detección de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado o un metabolito de fármaco liberado) o la detección de profármaco en sangre o plasma del animal en uno o varios puntos de tiempo deseados tras la administración.

En ensayos *ex vivo*, tales como un ensayo de bucle intestinal o ensayo de bucle intestinal invertido, pueden evaluar la idoneidad de un profármaco para su uso en una unidad de dosis, por ejemplo, mediante la administración del profármaco en una sección ligada del intestino de un animal. La conversión del profármaco se puede detectar, por ejemplo, mediante la detección de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado o un metabolito de fármaco liberado) o la detección de profármaco en el bucle intestinal ligado del animal en uno o varios puntos de tiempo deseados tras la administración.

En general, los inhibidores se seleccionan basándose, por ejemplo, en la actividad de interacción con la/s enzima/s GI que media/n la liberación de fármaco a partir de un profármaco con el que el inhibidor se va a administrar. Dichos ensayos pueden realizarse en presencia de la enzima ya sea con o sin profármaco. Los inhibidores también se pueden seleccionar de acuerdo con propiedades tales como la semivida en el sistema GI, la potencia, la avidéz, la afinidad, el tamaño molecular y/o el perfil de inhibición enzimática (por ejemplo, la pendiente de la curva de inhibición

en un ensayo de actividad enzimática, la velocidad de inicio de la inhibición). Los inhibidores para su uso en combinaciones de profármaco-inhibidor se pueden seleccionar mediante el uso de ensayos *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*.

En el presente documento, se describe un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende combinar un profármaco (por ejemplo, un profármaco de anfetamina), un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, un inhibidor de tripsina) y una enzima GI (por ejemplo, tripsina) en una mezcla de reacción, y detectar la conversión del profármaco. Dicha combinación se ensaya para determinar una interacción entre el profármaco, el inhibidor y la enzima, es decir, se ensaya para determinar cómo el inhibidor va a interactuar con la enzima que media la liberación controlada enzimáticamente del fármaco a partir del profármaco. Una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la enzima GI puede indicar que el profármaco y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método puede ser un ensayo *in vitro*.

En el presente documento, se describe un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende administrar a un animal un profármaco (por ejemplo, un profármaco de anfetamina) y un inhibidor de enzima GI (por ejemplo, un inhibidor de la tripsina), y detectar la conversión de profármaco. Una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la enzima GI puede indicar que el profármaco y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método puede ser un ensayo *in vivo*; por ejemplo, el profármaco y el inhibidor de enzima GI se pueden administrar por vía oral. Dicho método también puede ser un ensayo *ex vivo*; por ejemplo, el profármaco y el inhibidor de enzima GI se pueden administrar por vía oral o en un tejido, tal como un intestino, es decir, al descubierto al menos temporalmente. La detección puede producirse en la sangre o en el plasma o en el tejido respectivo. Como se usa en el presente documento, el tejido se refiere al propio tejido, y también puede referirse al contenido del tejido.

En el presente documento, se describe un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de la enzima GI adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende administrar un profármaco y un inhibidor de la enzima gastrointestinal (GI) a un tejido animal que se ha extirpado de un animal, y detectar la conversión de profármaco. Una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la enzima GI en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la enzima GI puede indicar que el profármaco y el inhibidor de la enzima GI son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

Los ensayos *in vitro* pueden realizarse mediante la combinación de un profármaco, un inhibidor y una enzima GI en una mezcla de reacción. La enzima GI se puede proporcionar en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para catalizar la escisión del profármaco, y realizar los ensayos en condiciones adecuadas, opcionalmente, en condiciones que imiten a las que se encuentran en un tracto GI de un sujeto, por ejemplo, un ser humano. La conversión del profármaco puede evaluarse mediante la detección de un nivel de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado) y/o mediante la detección de un nivel de profármaco mantenido en presencia de la enzima GI. La conversión del profármaco también puede evaluarse mediante la detección de la velocidad a la que se produce un producto de conversión del profármaco o la velocidad a la que desaparece el profármaco. La conversión del profármaco que se modifica en presencia de inhibidor en comparación con un nivel de conversión de profármaco en ausencia de inhibidor indica que el inhibidor es adecuado para atenuar la conversión del profármaco y para su uso en una unidad de dosis. Las mezclas de reacción que tienen una cantidad fija de profármaco y cantidades crecientes de inhibidor, o una cantidad fija de inhibidor y cantidades crecientes de profármaco, se pueden usar para identificar las cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan una modificación deseada de la conversión de profármaco.

Los ensayos *in vivo* pueden evaluar combinaciones de profármacos e inhibidores mediante la administración conjunta de profármaco e inhibidor a un animal. Dicha administración conjunta puede ser enteral. "Administración conjunta" se refiere a la administración de profármaco e inhibidor como dosis separadas o una dosis combinada (es decir, en la misma formulación). La conversión del profármaco se puede detectar, por ejemplo, mediante la detección de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado o un metabolito de fármaco) o la detección de profármaco en sangre o plasma del animal en uno o varios puntos de tiempo deseados tras la administración. Se pueden identificar combinaciones de profármaco e inhibidor que proporcionen un nivel de conversión de profármaco que produzca un perfil FC deseado en comparación con, por ejemplo, el profármaco sin inhibidor.

Las combinaciones de cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan un perfil FC deseado se pueden identificar mediante la administración a animales de una cantidad fija de profármaco y cantidades crecientes de inhibidor, o de una cantidad fija de inhibidor y cantidades crecientes de profármaco. Luego, se pueden evaluar uno o más parámetros FC, por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco y la exposición al fármaco. Las cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan un perfil FC deseado se identifican como las cantidades de profármaco e inhibidor para su uso en una unidad de dosis. El perfil FC de la combinación de

profármaco e inhibidor se puede, por ejemplo, caracterizar, por una reducción del valor del parámetro FC en relación con el profármaco sin inhibidor. Una disminución del valor del parámetro FC de una combinación de inhibidor con respecto al profármaco (por ejemplo, una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, una reducción de $1/T_{m\acute{a}x}$ del fármaco (es decir, un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco) o una reducción de la exposición al fármaco) en relación con un valor del parámetro FC correspondiente tras la administración de profármaco sin inhibidor puede ser indicativo de una combinación de inhibidor con respecto a profármaco que puede proporcionar un perfil FC deseado. Los ensayos se pueden realizar con diferentes cantidades relativas de inhibidor y profármaco.

Se pueden usar ensayos *in vivo* para identificar combinaciones de profármaco e inhibidor que proporcionen unidades de dosis que proporcionen un perfil FC de concentración-dosis deseado tras la ingestión de múltiplos de la unidad de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más). Los ensayos *ex vivo* se pueden realizar mediante la administración directa de profármaco e inhibidor en un tejido y/o su contenido de un animal, tal como el intestino, incluyendo la introducción mediante inyección en el lumen de un intestino ligado (por ejemplo, un ensayo de bucle intestinal o asa intestinal, o un ensayo de intestino invertido). Un ensayo *ex vivo* también se puede realizar mediante la escisión de un tejido y/o su contenido de un animal y la introducción de profármaco e inhibidor en dichos tejidos y/o contenidos.

Por ejemplo, se selecciona una dosis de profármaco que se desee para una unidad de dosis individual (por ejemplo, una cantidad que proporcione un nivel eficaz de fármaco en plasma). Un múltiplo de unidades de dosis individuales para el que luego se seleccione una relación entre ese múltiplo y un parámetro FC que se vaya a ensayar. Por ejemplo, si se va a diseñar un perfil FC de concentración-dosis para la ingestión de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de dosis, entonces se determina la cantidad de profármaco equivalente a la ingestión de ese mismo número de dosis (denominada "dosis alta"). El múltiplo de unidades de dosis se puede seleccionar basándose en el número de píldoras ingeridas al que la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto a la ingestión de la unidad de dosis individual. Si, por ejemplo, el perfil se va a proporcionar para disuadir del abuso, entonces, se puede seleccionar un múltiplo de 10, por ejemplo. Se puede ensayar varios inhibidores diferentes (por ejemplo, de un panel de inhibidores) usando diferentes cantidades relativas de inhibidor y profármaco. Los ensayos se pueden usar para identificar una o varias combinaciones adecuadas de inhibidor y profármaco para obtenerse una sola unidad de dosis que sea terapéuticamente eficaz, de manera que dicha combinación, cuando se ingiera como un múltiplo de unidades de dosis, proporcione un parámetro FC modificado en comparación con la ingestión del mismo múltiplo de solo fármaco o profármaco (en el que una sola dosis bien de fármaco o de profármaco solo libere en la sangre o en el plasma la misma cantidad de fármaco que es liberada por una sola unidad de dosis).

Entonces, se administran conjuntamente cantidades crecientes de inhibidor a los animales con la dosis alta de profármaco. Se identifica el nivel de dosis de inhibidor que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco deseada tras la ingestión de la dosis alta de profármaco, y se determina la proporción de inhibidor con respecto al profármaco resultante.

Entonces, se administran el profármaco y el inhibidor conjuntamente en cantidades equivalentes a la proporción de inhibidor con respecto al profármaco que proporcione el resultado deseado a la dosis alta de profármaco. Después, se evalúa el valor del parámetro FC de interés (por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco). Si se produce un valor del parámetro FC deseado tras la ingestión de la unidad de dosis equivalente, entonces se identifican las unidades de dosis individuales que proporcionan un perfil FC de concentración-dosis deseado. Por ejemplo, cuando se desea un perfil lineal de dosis cero, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco tras la ingestión de una sola unidad de dosis no aumenta significativamente tras la ingestión de un múltiple número de las unidades de dosis individuales.

Métodos de fabricación, formulación y envasado de unidades de dosis

Las unidades de dosis de la presente divulgación se pueden preparar usando métodos de fabricación disponibles en la técnica, y pueden ser de varias formas adecuadas para la administración enteral (incluyendo oral, bucal y sublingual), por ejemplo, en forma de un comprimido, una cápsula, una película fina, un polvo, una suspensión, una solución, un jarabe, una dispersión o una emulsión. La unidad de dosis puede contener componentes convencionales en los preparados farmacéuticos, por ejemplo, uno o más vehículos, aglutinantes, lubricantes, excipientes (por ejemplo, para conferir características de liberación controlada), modificadores del pH, agentes aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), agentes de carga, agentes colorantes o agentes activos adicionales. Las unidades de dosis de la presente divulgación pueden incluir un recubrimiento entérico o de otro/s componente/s para facilitar la protección del ácido del estómago, en los casos en los que se desee.

Las unidades de dosis pueden ser de cualquier tamaño o forma adecuados. La unidad de dosis puede ser de cualquier forma adecuada para la administración enteral, por ejemplo, elipsoide, lenticular, circular, rectangular o cilíndrica.

Las unidades de dosis proporcionadas como unidades de dosis en seco pueden tener un peso total de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 1 gramo, y pueden ser de aproximadamente 5 microgramos a 1,5 gramos, de aproximadamente 50 microgramos a 1 gramo, de aproximadamente 100 microgramos a 1 gramo, de 50 microgramos a 750 miligramos, y puede ser de aproximadamente 1 microgramo a 2 gramos.

Las unidades de dosis pueden comprender componentes en cualquier cantidad relativa. Por ejemplo, las unidades de dosis pueden ser del aproximadamente 0,1 % al 99 % en peso de principios activos (es decir, profármaco e inhibidor) por peso total de la unidad de dosis (del 0,1 % al 99 % de peso total combinado de profármaco e inhibidor por peso total de unidad de dosis individual). Las unidades de dosis pueden ser del 10 % al 50 %, del 20 % al 40 %, o del aproximadamente 30 % en peso de principios activos por unidad de dosis de peso total.

Las unidades de dosis se pueden proporcionar en varias formas diferentes y, opcionalmente, proporcionarse en una forma adecuada para el almacenamiento. Por ejemplo, las unidades de dosis pueden estar dispuestas dentro de un recipiente adecuado para contener una composición farmacéutica. El recipiente puede ser, por ejemplo, un bote (por ejemplo, con un dispositivo de cierre, tal como una tapa), un paquete de ampollas (por ejemplo, que pueda proporcionar el recinto de una o más unidades de dosis por ampolla), un vial, envases flexibles (por ejemplo, bolsas de plástico o Mylar selladas), una ampolla (para las unidades de dosis individuales en solución), un cuentagotas, una película fina o un tubo.

Los recipientes pueden incluir una tapa (por ejemplo, tapón de rosca) que esté conectada de manera desmontable al recipiente sobre una abertura a través de la que se pueda acceder a las unidades de dosis dispuestas dentro del recipiente.

Los recipientes pueden incluir un precinto que puede servir como un elemento resistente a prueba de manipulación y/o manipulación indebida, de manera que el precinto se rompa al acceder a una unidad de dosis dispuesta dentro del recipiente. Dichos elementos de sellado pueden ser, por ejemplo, un elemento frangible que se rompa o se modifique de otro modo cuando se acceda a una unidad de dosis dispuesta dentro del recipiente. Los ejemplos de dichos elementos de sellado frangibles incluyen un precinto colocado sobre una abertura del recipiente de modo que el acceso a una unidad de dosis dentro del recipiente requiera la ruptura del precinto (por ejemplo, mediante el pelado y/o la perforación del precinto). Los ejemplos de elementos de sellado frangibles incluyen un anillo frangible dispuesto alrededor de una abertura del recipiente y en conexión con una tapa de manera que el anillo se rompa tras abrir la tapa para acceder a las unidades de dosis del recipiente.

Se pueden colocar unidades de dosis en seco y líquidas en un recipiente (por ejemplo, bote o envase, por ejemplo, una bolsa flexible) de un tamaño y una configuración adaptados a mantener la estabilidad de las unidades de dosis durante un período en el que las unidades de dosis se dispensen bajo prescripción. Por ejemplo, los recipientes pueden ser de un tamaño y una configuración que contenga 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más unidades de dosis individuales secas o líquidas. Los recipientes pueden estar sellados o con cierre. Los recipientes se pueden envasar en un cartón (por ejemplo, para el envío desde un fabricante a una farmacia u otro dispensario). Dicho cartón puede ser cajas, tubos, o tener otra configuración, y pueden ser de cualquier material (por ejemplo, de cartón o de plástico). El sistema de envasado y/o los recipientes dispuestos en su interior pueden tener una o más etiquetas fijadas (por ejemplo, proporcionando información tal como el número de lote, el tipo de unidad de dosis o fabricante).

El recipiente puede incluir una barrera contra la humedad y/o barrera contra la luz, por ejemplo, para facilitar el mantenimiento de la estabilidad de los principios activos en las unidades de dosis contenidas en el mismo. Cuando la unidad de dosis es una unidad de dosis en seco, el recipiente puede incluir un paquete de desecante que esté dispuesto dentro del recipiente. El recipiente puede estar adaptado para contener una unidad de dosis individual o múltiplos de una unidad de dosis. El recipiente puede incluir un mecanismo de control de la dispensación, tal como un mecanismo de bloqueo que facilite el mantenimiento de la pauta posológica.

Las unidades de dosis se pueden proporcionar en forma sólida o semisólida, y pueden ser una unidad de dosis en seco. "Unidad de dosis en seco" se refiere a una unidad de dosis que esté en una forma que no sea completamente líquida. Los ejemplos de unidades de dosis en seco incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas (por ejemplo, cápsulas sólidas, cápsulas que contienen líquido), una película fina, micropartículas, gránulos o polvo. Las unidades de dosis se pueden proporcionar como unidades de dosis líquidas, de manera que las unidades de dosis se pueden proporcionar como dosis individuales o múltiples de una formulación que contenga profármaco e inhibidor en forma líquida. Las dosis individuales de una unidad de dosis en seco o líquida pueden estar dispuestas dentro de un recipiente sellado, y los recipientes sellados, opcionalmente, se proporcionan en un sistema de envasado, por ejemplo, para proporcionar un número prescrito de dosis, para proporcionar el envío de unidades de dosis.

Las unidades de dosis se pueden formular de manera que el profármaco y el inhibidor estén presentes en el mismo vehículo, por ejemplo, disueltos o suspendidos dentro de la misma matriz. Como alternativa, las unidades de dosis pueden estar compuestas de dos o más porciones, en las que el profármaco y el inhibidor se pueden proporcionar en la misma o diferentes porciones, y se pueden proporcionar en porciones adyacentes o no adyacentes.

Las unidades de dosis pueden proporcionarse en un recipiente en el que se dispongan, y se pueden proporcionar como parte de un sistema de envasado (opcionalmente, con instrucciones de uso). Por ejemplo, las unidades de dosis que contienen diferentes cantidades de profármaco se pueden proporcionar en recipientes separados, recipientes que se pueden disponer en un recipiente de mayor tamaño (por ejemplo, para facilitar la protección de las unidades de dosis para el envío). Por ejemplo, se pueden proporcionar una o más unidades de dosis descritas en el presente documento en recipientes separados, en los que se proporcionen unidades de dosis de diferente

composición en recipientes separados, y que los recipientes separados estén dispuestos dentro del envase para su dispensación.

En otro ejemplo, las unidades de dosis se pueden proporcionar en un dispensador de doble cámara, en el que una primera cámara contiene una formulación de profármaco y una segunda cámara contiene una formulación de inhibidor. El dispensador puede estar adaptado a proporcionar la mezcla de una formulación de profármaco y una formulación de inhibidor antes de la ingestión. Por ejemplo, las dos cámaras del dispensador pueden estar separadas por una pared extraíble (por ejemplo, pared frangible) que se rompa o se retire antes de la administración para permitir la mezcla de las formulaciones de las dos cámaras. Las primera y segunda cámaras pueden terminar en una salida de dispensación, opcionalmente, a través de una cámara común. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma seca o líquida, o una combinación de las mismas. Por ejemplo, la formulación de la primera cámara puede ser líquida y la formulación de la segunda cámara puede ser seca, pudiendo ser ambas secas o pudiendo ser ambas líquidas.

En la presente divulgación, se contemplan unidades de dosis que proporcionan una liberación controlada de profármaco, de inhibidor, o tanto de profármaco como de inhibidor, en las que "liberación controlada" se refiere a la liberación de uno o tanto de profármaco como de inhibidor de la unidad de dosis durante un período seleccionado de tiempo y/o de una manera seleccionada previamente.

Métodos de uso de unidades de dosis

Las unidades de dosis son ventajosas debido a que encuentran uso en métodos de reducción de los efectos secundarios y/o de mejora de la tolerabilidad de los fármacos en pacientes que lo necesitan mediante, por ejemplo, la limitación de un parámetro FC desvelado en el presente documento. Así pues, la presente divulgación proporciona métodos de reducción de los efectos secundarios mediante la administración de una unidad de dosis de la presente divulgación a un paciente que lo necesita para proporcionar una reducción de los efectos secundarios en comparación con los asociados con la administración del fármaco y/o en comparación con la administración de profármaco sin inhibidor. La presente divulgación también proporciona métodos para mejorar la tolerabilidad de los fármacos mediante la administración de una unidad de dosis de la presente divulgación a un paciente que lo necesite para proporcionar la mejora de la tolerabilidad en comparación con la administración del fármaco y/o en comparación con la administración del profármaco sin inhibidor.

Las unidades de dosis encuentran uso en métodos de aumento de la observancia del tratamiento por parte de un paciente con una terapia prescrita por un médico, métodos que implican dirigir la administración de una unidad de dosis descrita en el presente documento a un paciente que necesita tratamiento para proporcionar una mayor observancia por parte del paciente en comparación con un tratamiento que implique la administración de fármaco y/o en comparación con administraciones de profármaco sin inhibidor. Dichos métodos pueden ayudar a aumentar la probabilidad de que una terapia especificada por un médico tenga lugar según lo prescrito.

Las unidades de dosis pueden proporcionar una mayor observancia del tratamiento por parte del paciente y un mayor control clínico. Por ejemplo, al limitar un parámetro FC (por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco o la exposición al fármaco) cuando se ingieran múltiples unidades de dosis (por ejemplo, dos o más, tres o más, o cuatro o más), un paciente que requiera una dosis mayor de fármaco debe buscar la ayuda de un médico. Las unidades de dosis pueden proporcionar el control del grado al que un paciente pueda "automedicarse" fácilmente y, además, pueden permitir que el paciente se ajuste la dosis a una dosis dentro de un intervalo permisible. Las unidades de dosis pueden proporcionar efectos secundarios reducidos, mediante, por ejemplo, la administración de fármaco a una dosis eficaz, pero con un perfil FC modificado durante un período de tratamiento, por ejemplo, según lo definido por un parámetro FC reducido (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco reducida, exposición al fármaco reducida).

Las unidades de dosis encuentran uso en métodos de reducción del riesgo de sobredosis no intencionada de fármaco que puede seguir a la ingestión de múltiples dosis tomadas al mismo tiempo o en un corto período de tiempo. Dichos métodos de la presente divulgación pueden proporcionar la reducción del riesgo de sobredosis no intencionada en comparación con el riesgo de sobredosis no intencionada de fármaco y/o en comparación con el riesgo de sobredosis no intencionada de profármaco sin inhibidor. Dichos métodos implican dirigir la administración de una dosis descrita en el presente documento a un paciente en necesidad de fármaco liberado mediante la conversión del profármaco. Dichos métodos pueden ayudar a evitar la sobredosis no intencionada debido al uso indebido intencionado o no intencionado de la unidad de dosis.

La presente memoria descriptiva proporciona métodos de reducción del uso indebido y el abuso de un fármaco, así como de reducción del riesgo de sobredosis, que puede acompañar a la ingestión de múltiples dosis de un fármaco, por ejemplo, ingeridas al mismo tiempo. Dichos métodos, en general, implican la combinación en una unidad de dosis de un profármaco y un inhibidor de una enzima GI que media la liberación del fármaco a partir del profármaco, estando el inhibidor presente en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación del fármaco a partir del profármaco, por ejemplo, tras la ingestión de múltiples unidades de dosis por un paciente. Dichos métodos proporcionan un perfil FC de concentración-dosis modificado, al tiempo que proporcionan niveles terapéuticamente eficaces de una unidad de dosis individual, según las instrucciones del médico tratante. Dichos

métodos pueden proporcionar, por ejemplo, la reducción de los riesgos que pueden acompañar al uso indebido y/o abuso de un profármaco, en particular, cuando la conversión del profármaco proporciona la liberación de un narcótico u otro fármaco (por ejemplo, anfetamina). Por ejemplo, cuando el profármaco proporciona la liberación de un fármaco susceptible al consumo excesivo, las unidades de dosis pueden proporcionarse para la reducción del placer que puede seguir a la ingestión de múltiplos de unidades de dosis de fármaco susceptible de ser consumido de forma excesiva.

Las unidades de dosis pueden proporcionar a los médicos una mayor flexibilidad en la prescripción de fármacos. Por ejemplo, un médico puede prescribir una pauta posológica que implique diferentes concentraciones de dosis, que pueda implicar dos o más unidades de dosis diferentes de profármaco e inhibidor que tengan diferentes cantidades relativas de profármaco, diferentes cantidades de inhibidor o diferentes cantidades tanto de profármaco como de inhibidor. Dichas unidades de dosis de diferente concentración pueden proporcionar la administración del fármaco de acuerdo con diferentes parámetros FC (por ejemplo, la exposición al fármaco, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco y similares según lo descrito en el presente documento). Por ejemplo, una primera unidad de dosis puede proporcionar la administración de una primera dosis del fármaco tras la ingestión, y una segunda unidad de dosis puede proporcionar la administración de una segunda dosis de fármaco tras la ingestión. La primera y segunda dosis de profármacos de las unidades de dosis pueden ser de diferente concentración, por ejemplo, la segunda dosis puede ser mayor que la primera dosis. un médico puede prescribir un conjunto de dos o más, o tres o más unidades de dosis de diferente concentración, que pueden ir acompañadas de instrucciones para facilitar un grado de automedicación, por ejemplo, para aumentar la administración de un fármaco de anfetamina de acuerdo con las necesidades del paciente para tratar el TDAH, SFC, lesión cerebral, narcolepsia u obesidad.

Impedimento de la manipulación mediante la liberación mediada por la tripsina de anfetamina desde los profármacos

La memoria descriptiva desvela una composición que comprende el compuesto desvelado en el presente documento y un inhibidor de la tripsina que reduce el potencial de abuso del fármaco. Un inhibidor de la tripsina puede frustrar la capacidad de un usuario para aplicar tripsina con el fin de efectuar la liberación de anfetamina desde el profármaco de anfetamina *in vitro*. Por ejemplo, si un consumidor intenta incubar tripsina con una composición de las realizaciones que incluye un profármaco de anfetamina y un inhibidor de la tripsina, el inhibidor de la tripsina puede reducir la acción de la tripsina añadida, frustrando de esta manera los intentos de liberar anfetamina para un consumo excesivo.

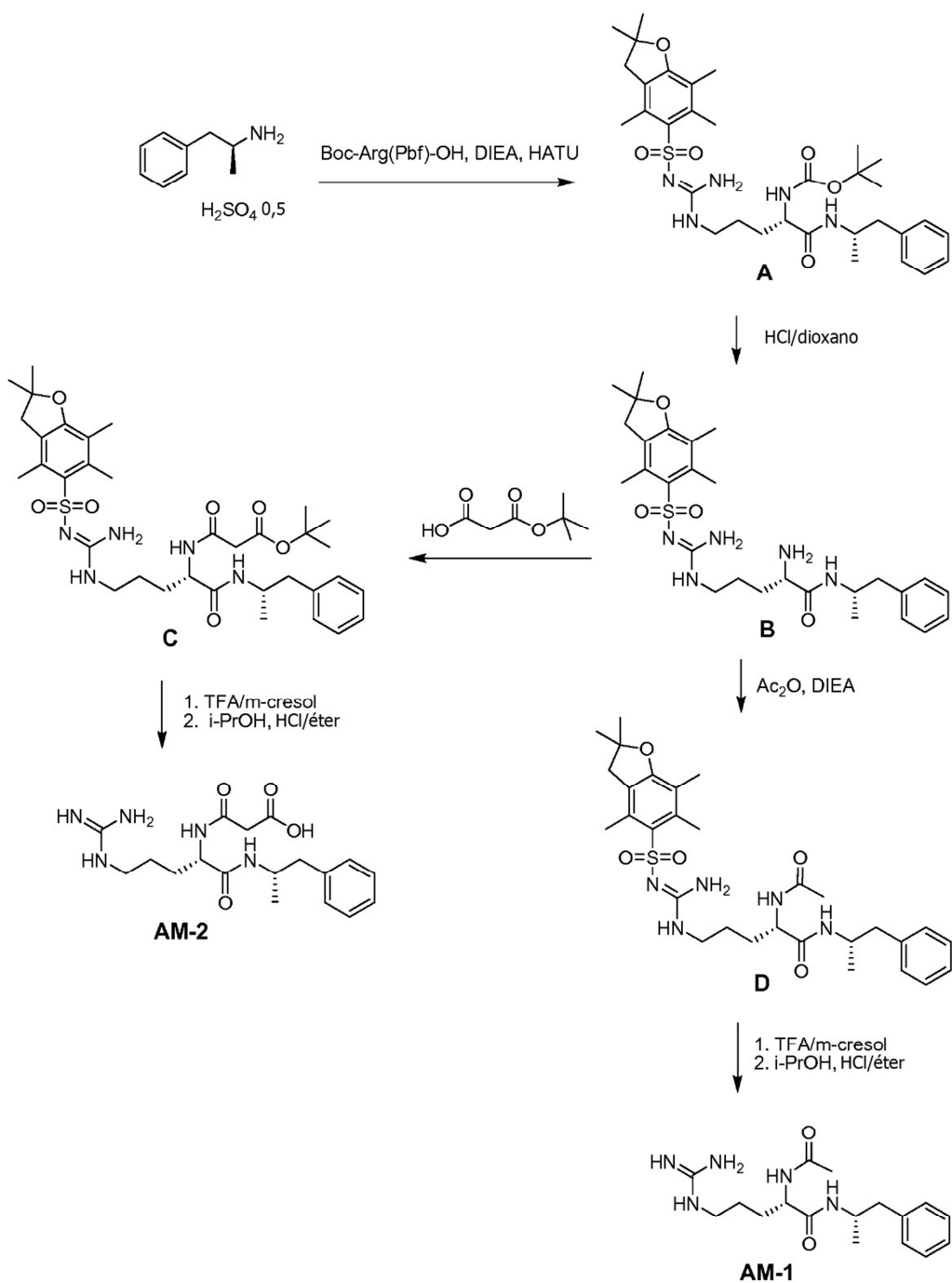
Ejemplos

Los siguientes ejemplos y ejemplos de referencia se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completas de cómo realizar y usar las realizaciones, y no pretenden representar que los experimentos a continuación son todos o los únicos experimentos realizados. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. Salvo que se indique de otro modo, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados Celsius y la presión es la atmosférica o próxima a esta. Pueden usar abreviaturas convencionales.

Ejemplo 1

Síntesis de compuestos profármacos de anfetamina

Síntesis de anfetamina-acetato de arginina (Compuesto AM-1; también denominado ((R)-1-metil-2-fenil-etil)-amida) de ácido 2-acetilamino-5-guanidino-pentanoico y anfetamina-arginina-ácido malónico (Compuesto AM-2; también denominado ácido N-[4-guanidino-1-((R)-1-metil-2-fenil-etilcarbamoil)-butil]-malónico)



Preparación del Compuesto **A**

- 5 Se suspendieron sulfato de D-anfetamina (5,0 g, 27,1 mmol), Boc-Arg(Pbf)-OH (10,0 g, 19,0 mmol) y HATU (10,8 g, 28,5 mmol) en DMF (100 ml), se llevaron a 5 °C y se trataron gota a gota con DIEA (13,3 ml, 76,0 mmol) durante 10 min. La mezcla de reacción se agitó a 5 °C durante 10 min más, se calentó hasta la temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 min. La reacción se diluyó después con EtOAc (400 ml) y se vertió en agua (600 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. De H_2SO_4 al 2 % (150 ml), agua (2 x 600 ml) y salmuera (600 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **A** con rendimiento cuantitativo (13,9 g, 19,0 mmol) en forma de un sólido espumoso de color amarillo claro. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 644,7 ($\text{C}_{33}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}+\text{H}$, calc.: 644,8). El Compuesto **A** se usó sin purificación adicional.

15 Preparación del Compuesto **B**

Se trató una solución del Compuesto **A** (13,9 g, 19,0 mmol) en DCM (80 ml) con HCl 4 M en dioxano (48 ml,

190 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió éter (1 l) y se filtró el precipitado blanco resultante, se lavó con éter (50 ml), hexano (50 ml) y después se secó al vacío, dando el Compuesto **B** en forma de un sólido de color blanquecino con rendimiento cuantitativo (11,9 g, 19,0 mmol). LC-MS [M+H] 544,4 (C₂₈H₄₁N₅O₄S+H, calc.: 544,7). El Compuesto **B** se usó sin purificación adicional.

5

Preparación del Compuesto **C**

A una solución enfriada (5 °C) del Compuesto **B** (11,9 g, 19,0 mmol) y mono-*terc*-butilmalonato (3,2 g, 20,0 mmol) en DMF (70 ml), se añadió, en porciones, BOP (9,0 g, 20,3 mmol) durante 5 min. A esta etapa, le siguió la adición gota a gota de DIEA (13,3 ml, 76,0 mmol) durante 15 min. Se siguió con la agitación durante 15 min más, tras lo que se retiró el baño de hielo y se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente. Tras 30 min a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (600 ml) y se vertió en agua (600 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. De H₂SO₄ al 2 % (150 ml), agua (2 x 450 ml) y salmuera (400 ml), seguido del secado sobre MgSO₄ y la filtración, y finalmente, el disolvente se evaporó al vacío. El residuo resultante se secó al vacío, dando el Compuesto **C** en rendimiento del 93 % (12,1 g, 17,6 mmol) en forma de un sólido espumoso amarillento. LC-MS [M+H] 686,5 (C₃₅H₅₁N₅O₇S+H, calc.: 685,9). El Compuesto **C** se usó sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto **AM-2**

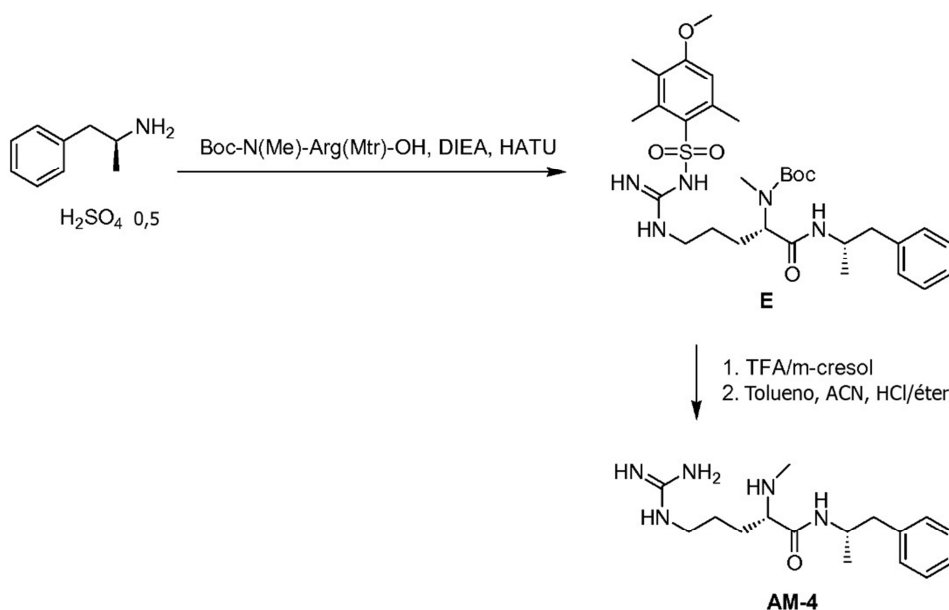
Se agitó una solución del Compuesto **C** (12,1 g, 17,6 mmol) en *m*-cresol al 5 %/TFA (350 ml) a temperatura ambiente. Tras 45 min, se retiró el disolvente al vacío hasta que quedó aproximadamente un volumen de 100 ml, seguido de la dilución con hexano (500 ml). Se separó el disolvente por decantación, y se concentró el precipitado oleoso al vacío. El residuo se disolvió en TFA al 0,1 %/H₂O (125 ml), se sometió a ultrasonidos durante 30 min, y las capas se separaron. La emulsión acuosa (140 ml de volumen total) se aclaró tras reposar en un refrigerador durante una noche. Este producto se dividió en cuatro porciones, y se sometió cada una a purificación mediante HPLC [columna C18 Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) (50 x 300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de inyección: 40 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución isocrática en B al 0 % en 2 min, elución en gradiente hasta B al 8 % en 12 min, elución isocrática en B al 8 % en 30 min, elución en gradiente desde B al 8 % hasta B al 33 % en 51 min; detección en UV 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío, proporcionando la sal TFA del Compuesto **AM-2** en un rendimiento del 38 % (4,0 g, 6,7 mmol, pureza del 96 %) en forma de un aceite viscoso incoloro. Se disolvió una parte de este material (640 mg, 1,06 mmol) en *i*-PrOH (3 ml) y se trató con HCl 2 N en éter (30 ml, 60 mmol), dando la sal clorhidrato del Compuesto **AM-2** (430 mg, 0,95 mmol, pureza del 99 %). LC-MS [M+H] 378,3 (C₁₈H₂₇N₅O₄+H, calc.: 378,4). Tiempo de retención [columna C18 Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 x 50 mm); caudal: 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil de B TFA al 0,1 %/ACN; elución en gradiente de B del 5 % al 100 % durante 9,6 min, Detección 254 nm]: 2,15 min.

Preparación del Compuesto **D**

A una solución del Compuesto **B** (3,3 g, 5,0 mmol) en cloroformo (30 ml), se añadió DIEA (2,3 ml, 13,1 mmol) y anhídrido acético (697 mg, 6,8 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se trató con EtNH₂ 2 M en THF (2,8 ml, 1,8 mmol). Se siguió agitando durante 30 min más. Después, se retiró el disolvente al vacío, y el residuo se acidificó a pH ~3 con solución ac. de H₂SO₄ al 2 % y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml), solución sat. NaHCO₃ (150 ml) y salmuera (150 ml). Tras secar sobre MgSO₄, se evaporó el disolvente al vacío, dando el Compuesto **D** en un rendimiento del 95 % (2,8 g, 4,8 mmol) en forma de un sólido espumoso incoloro. LC-MS [M+H] 586,2 (C₃₀H₄₃N₅O₅S +H, calc.: 586,8). El Compuesto **D** se usó sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto **AM-1**

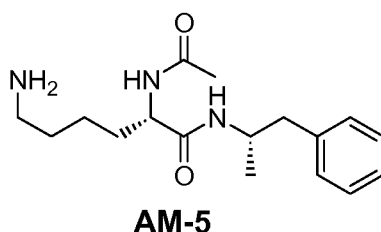
Se agitó una solución del Compuesto **D** (2,8 g, 4,8 mmol) en *m*-cresol al 5 %/TFA (70 ml) a temperatura ambiente. Tras 45 min, se evaporó el TFA y se tomó el residuo en MeOH (10 ml), se diluyó con hexano (400 ml) y se enfrió en el refrigerador (4 °C) durante 30 min. Tras la separación de la capa de hexano, se disolvió el precipitado oleoso en agua (30 ml) y se purificó mediante HPLC. [Columna C-18 Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) (50 x 300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de inyección: 35 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución isocrática en B al 5 % en 5 min, elución en gradiente hasta B al 12 % en 7 min, elución isocrática en B al 12 % en 20 min, elución en gradiente desde B al 12 % hasta B al 40 % en 28 min; detección en UV 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. Se retiraron las trazas de agua mediante la disolución del residuo en *i*-PrOH (50 ml), seguido de la evaporación al vacío (el procedimiento se repitió dos veces). El residuo se disolvió en *i*-PrOH (20 ml) y se trató con HCl 2 N en éter (100 ml, 200 mmol), dando la sal clorhidrato del Compuesto **AM-1** en un rendimiento del 76 % (1,34 g, 3,6 mmol, pureza del 99 %) LC-MS [M+H] 334,4 (C₁₇H₂₇N₅O₂+H, calc.: 334,4). Tiempo de retención [columna C18 Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 x 50 mm); caudal: 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil de B TFA al 0,1 %/ACN; elución en gradiente de B del 5 % al 100 % durante 9,6 min, Detección 254 nm]: 2,43 min.

Ejemplo de referencia 2: Síntesis de Anfetamina-arginina-N-metilo (Compuesto AM-4)**5 Preparación del Compuesto E**

Se suspendieron sulfato de D-anfetamina (496 mg, 2,68 mmol), Boc-N-Me-Arg(Mtr)-OH (940 mg, 1,88 mmol) y HATU (855 mg, 2,25 mmol) en DMF (20 ml), se enfriaron hasta 5 °C y se trataron gota a gota con DIEA (1,9 ml, 10,7 mmol) durante 5 min. Tras la adición, se agitó la mezcla de reacción a 5 °C durante 10 min más. A continuación, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. La reacción después se diluyó con EtOAc (250 ml) y se vertió en agua (200 ml). Las capas se separaron, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución ac. de H₂SO₄ al 2 % (50 ml), agua (2 x 300 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío, dando el compuesto **E** con rendimiento cuantitativo (1,28 g, 1,88 mmol) en forma de un sólido espumoso incoloro. LC-MS [M+H]⁺ 618,6 (C₃₁H₄₇N₅O₆S+H, calc.: 618,3). El Compuesto **E** se usó sin purificación adicional.

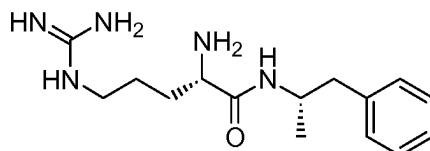
Preparación del Compuesto AM-4

Se agitó una solución del Compuesto **E** (1,28 g, 1,88 mmol) en m-cresol al 5 %/TFA (50 ml) a temperatura ambiente. Tras 6 h, se retiró el disolvente al vacío hasta que quedaron aproximadamente 15 ml. La mezcla se diluyó con hexano (300 ml) y se produjo la formación de un precipitado oleoso. Se separó el hexano por decantación y el precipitado oleoso se concentró al vacío, para retirar las trazas de hexano. Se disolvió el residuo en TFA al 0,1 %/H₂O (25 ml), se sometió a ultrasonidos durante 10 min y se sometió a purificación mediante HPLC [columna C-18 Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) (50 x 300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de inyección: 28 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; gradiente de elución desde B al 0 hasta B al 10 % en 10 min, elución isocrática en B al 10 % en 25 min, elución en gradiente desde B al 10 % hasta B al 42 % en 55 min; detección en UV 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en tolueno (30 ml, para retirar las trazas de agua) y se coevaporó al vacío (procedimiento repetido dos veces). El residuo se disolvió en ACN (5 ml), se trató con HCl 2,0 M en éter (50 ml), seguido de dilución con éter (200 ml). El sólido resultante se filtró, se lavó con éter (3 x 30 ml) y hexano (40 ml) y se secó al vacío, proporcionando la sal clorhidrato del Compuesto **AM-4** en un rendimiento del 48 % (400,6 mg, 0,90 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H]⁺ 306,4 (C₁₆H₂₇N₅O+H, calc.: 306,2). Pureza del ~94 % (UV/254 nm).

35 Ejemplo 3: Síntesis de Anfetamina-lisina-acetato (Compuesto AM-5)

El Compuesto **AM-5** se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 para preparar Anfetamina-arginina-acetato (Compuesto **AM-1**), pero usando Fmoc-Lys(Boc)-OH en lugar de Boc-Arg(Pbf)-OH, piperidina en lugar de HCl en dioxano (para la desprotección del grupo Fmoc en el α -nitrógeno de Lys) y, por último, HCl en dioxano para la desprotección con Boc del resto de Lys. LC-MS [M+H] 306,6 ($C_{17}H_{28}N_3O_2+H$, calc.: 306,2).

Ejemplo de referencia 4: Síntesis de Anfetamina-Arginina (Compuesto AM-6)



AM-6

El Compuesto **AM-6** se preparó siguiendo el método descrito en el Ejemplo 1 para preparar Anfetamina-arginina-acetato (Compuesto **AM-1**), pero saltándose la etapa que implicaba el uso de anhídrido acético. LC-MS [M+H] 291,4 ($C_{15}H_{26}N_5O+H$, calc.: 292,2).

Datos biológicos

Ejemplo 5: Conversión con tripsina *in vitro* de profármacos a anfetamina e inhibición por el inhibidor de la tripsina

El presente ejemplo demuestra la capacidad de la tripsina para escindir un profármaco de las realizaciones con el fin de efectuar la liberación de anfetamina y el efecto de los inhibidores de tripsina en dicha escisión. Este ejemplo también determina la capacidad de la tripsina para escindir lisdexanfetamina.

El Compuesto AM-1 y el Compuesto AM-2 (cada uno de los cuales puede prepararse como se describe en los ejemplos del presente documento) y, por referencia, el Compuesto AM-3 (lisdexanfetamina, Disponible en Shire Pharmaceuticals, Wayne, PA (Vyvanse®)) se incubaron cada uno con tripsina de páncreas bovino (n.º de catálogo T8003, Tipo I, ~10.000 unidades de BAEE/mg de proteína, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) en ausencia o presencia del inhibidor de la tripsina, Compuesto 109 (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, Ellisville, MO). Las reacciones incluían HCl del Compuesto AM-1 0,761 mM, 2HCl de Compuesto AM o 3HCl de Compuesto AM en presencia de 0,0228 mg/ml de tripsina, cloruro de calcio 22,5 mM, Tris 172 mM, pH 8, y bien DMSO al 0,25 % o Compuesto 109 como se indica en la Tabla 1, dependiendo de si el inhibidor se incluía en la incubación. Las reacciones se realizaron a 37 °C durante 24 h. Cuando el Compuesto 109 formaba parte de la mezcla de incubación, el respectivo profármaco se añadió 5 minutos después de los otros componentes de la incubación. Las muestras se recogieron en puntos de tiempo específicos, se transfirieron a ácido fórmico al 0,5 % en acetonitrilo para detener la actividad de la tripsina y se almacenaron a menos de -70 °C hasta el análisis mediante LC-MS/MS.

La Tabla 1 indica los resultados de la exposición de los compuestos de ensayo a la tripsina en ausencia o presencia de inhibidor de tripsina. Los resultados se expresan como la semivida del profármaco cuando se exponen a tripsina (es decir, semivida de la tripsina con profármaco) en horas y la velocidad de formulación de anfetamina en $\mu\text{mol/h/U}$ de BAEE.

Tabla 1. Conversión con tripsina *in vitro* de profármacos a anfetamina e inhibición por el inhibidor de la tripsina

Profármaco	Sin inhibidor de la tripsina		Compuesto 109	Con inhibidor de la tripsina	
	Semivida de la tripsina con profármaco, h	Velocidad de la formación de AMP, $\mu\text{mol/h/U}$ de BAEE		Semivida de la tripsina con profármaco, h	Velocidad de la formación de AMP, $\mu\text{mol/h/U}$ de BAEE
	Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT		Media $\pm$ DT	Media $\pm$ DT
AM-1	39,9 $\pm$ 0,5	0,0455 $\pm$ 0,0102	2 μM	54,0 $\pm$ 4,6	nd
AM-2	59,9 $\pm$ 17,1	0,0310 $\pm$ 0,0004	2 μM	68,5 $\pm$ 16,4	nd
AM-3*	112 $\pm$ 14	nd	2 μM	393 $\pm$ 431	nd
nd = no determinado					
* compuesto de referencia					

Los resultados de la Tabla 1 indicaron que la tripsina liberó anfetamina del Compuesto AM-1 y del Compuesto AM-2, y que un inhibidor de la tripsina de las realizaciones atenuó la liberación de anfetamina mediada por tripsina. La velocidad de formación de anfetamina a partir del Compuesto AM-3 no fue detectable, lo que demuestra que la

tripsina no liberó eficazmente la anfetamina del Compuesto AM-3.

Ejemplo 6: Farmacocinética del Compuesto AM-1 tras la administración PO a ratas

- 5 El presente ejemplo compara la farmacocinética de dos concentraciones del Compuesto AM-1 administrado por vía oral (PO) a ratas.

Se administraron soluciones salinas de Compuesto AM-1 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) como se indica en la Tabla 2 mediante sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 microlitros (µl) de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 µl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis mediante HPLC/MS.

La Tabla 2, La Figura 4(a) y la Figura 4(b) proporcionan los resultados de exposición a la anfetamina para ratas a quienes se administraron diferentes dosis de Compuesto AM-1. La Tabla 2 y la Figura 4(b) también proporcionan resultados de exposición al profármaco para ratas a quienes se administraron la dosis más alta del Compuesto AM-1. Los resultados de la Tabla 2 se presentan, para cada grupo de 4 ratas, como (a) la concentración máxima en plasma (C_{máx}) de compuesto profármaco AM-1 (media ± desviación típica), (b) el tiempo tras la administración del Compuesto AM-1 para alcanzarse la concentración máxima de compuesto profármaco AM-1 (T_{máx}) (media ± desviación típica); (c) concentración máxima en plasma (C_{máx}) de anfetamina (AMP) (media+ desviación típica); y (d) tiempo tras la administración del Compuesto AM-1 para alcanzar la concentración máxima de anfetamina (T_{máx}) (media ± desviación típica).

Tabla 2. Valores de C_{máx} y T_{máx} del profármaco Compuesto AM-1 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis µmol/kg	C _{máx} del profármaco AM-1 ± DT, ng/ml	T _{máx} del profármaco AM-1 ± DT, h	C _{máx} de AMP ± DT, ng/ml	T _{máx} de AMP ± DT, h
AM-1	6	16	na	na	64,2 ± 10	1,0 ± 0,0
AM-1	24	65	1,28 ± 0,81	0,625 ± 0,43	248 ± 40	2,0 ± 0,8

El límite inferior de cuantificación para AMP para la dosis de 6 mg/kg fue de 1.000 ng/ml.
Los límites inferiores de cuantificación para el profármaco y AMP para la dosis de 24 mg/kg fueron de 0,100 y 0,500 ng/ml, respectivamente.
na = no analizado

La Figura 4(a) compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO de dosis crecientes de Compuesto AM-1. La Figura 4(b) compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-1.

Los resultados de la Tabla 2, la Figura 4(a) y la Figura 4(b) indican que las concentraciones en plasma de anfetamina aumentaron proporcionalmente con la dosis del Compuesto AM-1. Los resultados indicaron además que la concentración media de profármaco en plasma tras la administración oral del Compuesto AM-1 fue muy baja, en particular, en comparación con las concentraciones del Compuesto AM-2 (véase el Ejemplo 10) o lisdexanfetamina (véase el Ejemplo 14).

40 Ejemplo 7: Administración oral del Compuesto AM-1 y el Compuesto 109 inhibidor de tripsina a ratas

Este ejemplo demuestra la capacidad de un inhibidor de la tripsina de las realizaciones para afectar a la liberación del fármaco en plasma a partir del Compuesto AM-1 administrado por vía oral.

Las soluciones salinas del Compuesto AM-1 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) se administraron a 16 µmol/kg (6 mg/kg) con o sin una dosis conjunta de 55 µmol/kg (30 mg/kg) del Compuesto 109 (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology, Camel, IN) como se indica en la Tabla 3 mediante sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 µl de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 µl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis mediante HPLC/MS.

La Tabla 3 y la Figura 5 proporcionan los resultados de la exposición a anfetaminas para ratas que recibieron Compuesto AM-1 y con o sin una dosis conjunta de inhibidor de tripsina. Los resultados de la Tabla 3 se presentan, para cada grupo de 4 ratas, como (a) concentración máxima en plasma (C_{máx}) de anfetamina (AMP) (media $\pm$ desviación típica) y (b) tiempo tras la administración del Compuesto AM-1, para alcanzar la concentración máxima de anfetamina (T_{máx}) (media $\pm$ desviación típica).

Tabla 3. Valores de C_{máx} y T_{máx} de la anfetamina en plasma de rata

Dosis de AM-1, mg/kg	Dosis de AM-1, μ mol/kg	Dosis de Compuesto 109, mg/kg	Dosis de Compuesto 109, μ mol/kg	C _{máx} $\pm$ DT de AMP, ng/ml	T _{máx} $\pm$ DT, h
6	16	0	0	64,2 $\pm$ 10	1,0 $\pm$ 0,0
6	16	30	55	2,08 $\pm$ 2,4	6,5 $\pm$ 2,1
El límite inferior de cuantificación fue de 1.000 ng/ml.					

La Figura 5 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-1 con o sin una dosis conjunta de inhibidor de la tripsina.

Los resultados de la Tabla 3 y la Figura 5 indicaron la capacidad del Compuesto 109 para atenuar la capacidad del Compuesto AM-1 para liberar anfetamina, tanto al suprimir la C_{máx} como al retrasar el T_{máx}.

Ejemplo 8: Farmacocinética del Compuesto AM-1 tras la administración IV a ratas

El presente Ejemplo compara las concentraciones en plasma de profármaco y anfetamina en ratas tras la administración intravenosa (IV) del Compuesto AM-1.

Se disolvió el Compuesto AM-1 (que se puede preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) en solución salina y se inyectó en la vena de la cola de 4 ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular a una dosis de 5 mg/kg. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 μ l de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 μ l de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis mediante cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas (HPLC/MS).

La Tabla 4 y la Figura 6 proporcionan los resultados de la exposición al Compuesto AM-1 y a la anfetamina para el grupo de ratas que recibieron el Compuesto AM-1 por vía intravenosa. Los resultados de la Tabla 4 se presentan como valores de concentración máxima en plasma (C_{máx}) (media $\pm$ desviación típica) del Compuesto AM-1 y la anfetamina, respectivamente.

Tabla 4. Valores de C_{máx} del Compuesto AM-1 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis de AM-1, mg/kg	Dosis de AM-1, μ mol/kg	C _{máx} de AM-1 $\pm$ DT, ng/ml*	C _{máx} de AMP $\pm$ DT, ng/ml [^]
AM-1	5	13,5	3250 $\pm$ 310	7,48 $\pm$ 1,7
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,100 ng/ml				
[^] El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml				

La Figura 6 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-1 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-1 a ratas.

La Tabla 4 y la Figura 6 demuestran que la concentración en plasma de anfetamina en ratas que recibieron el Compuesto AM-1 por vía intravenosa es solo el 0,23 % de la concentración en plasma del Compuesto AM-1, lo que indica que la administración IV del Compuesto AM-1 no conduce a una liberación significativa de la anfetamina.

Ejemplo 9: Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-1 en ratas

El presente ejemplo demuestra que el Compuesto AM-1 fue tolerado cuando se administró por vía intravenosa a ratas.

En el estudio, se usaron ratas Sprague-Dawley macho atímicas, 4 por dosis. Las ratas se pesaron y luego se colocaron bajo una lámpara de calor durante 15-20 minutos para dilatar las venas laterales de la cola. Los volúmenes de dosis se basan en el peso corporal (1 ml/kg); la dosificación del Compuesto AM-1 (que se puede preparar como se describe en el Ejemplo 1 anterior) fue la indicada en la Tabla 5. Antes de la dosificación, se colocaron las ratas en dispositivos de restricción Broome y se introdujo el fármaco en una de las venas de la cola usando una jeringa y una aguja. Tras la dosificación, se ajustó el temporizador y se observaron las constantes vitales

de las ratas. Las muestras de sangre se recogieron 5 minutos después de la dosis a través de la vena safena. Las ratas se observaron hasta 24 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-1 en ratas

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis, $\mu\text{mol/kg}$	Número de ratas dosificadas	Observaciones clínicas
AM-1	32	87	4	Temblores por todo el cuerpo durante 13-30 s; seguidos de hipoactividad, luego, normales tras 2 min

Los resultados en la Tabla 5 indicaron que las ratas toleran una dosis de 87 $\mu\text{mol/kg}$ de Compuesto AM-1 y recuperan su actividad normal en 2 minutos.

Ejemplo 10: Farmacocinética del Compuesto AM-2 tras la administración PO a ratas

El presente ejemplo compara la farmacocinética de dos concentraciones del Compuesto AM-2 administrado por vía oral (PO) a ratas.

Se administraron soluciones salinas de Compuesto AM-2 (que se pueden preparar como se describe en el Ejemplo 1 anterior) como se indica en la Tabla 6 mediante sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 μl de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 μl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador -80 °C hasta su análisis mediante HPLC/MS.

La Tabla 6, La Figura 7(a) y la Figura 7(b) proporcionan los resultados de exposición a la anfetamina para ratas a quienes se administraron diferentes dosis de Compuesto AM-2. La Tabla 6 y la Figura 7(b) también proporcionan resultados de exposición al profármaco para ratas a quienes se administraron la dosis más alta del Compuesto AM-2. Los resultados de la Tabla 6 se presentan, para cada grupo de 4 ratas, como (a) la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) de compuesto profármaco AM-2 (media $\pm$ desviación típica), (b) el tiempo tras la administración del Compuesto AM-2 para alcanzarse la concentración máxima de compuesto profármaco AM-2 ($T_{\text{máx}}$) (media $\pm$ desviación típica); (c) concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) de anfetamina (AMP) (media $\pm$ desviación típica); y (d) tiempo tras la administración del Compuesto AM-2 para alcanzar la concentración máxima de anfetamina ($T_{\text{máx}}$) (media $\pm$ desviación típica).

Tabla 6. Valores de $C_{\text{máx}}$ y $T_{\text{máx}}$ del profármaco Compuesto AM-2 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	$C_{\text{máx}}$ del profármaco AM-2 $\pm$ DT, ng/ml	$T_{\text{máx}}$ del profármaco AM-2 $\pm$ DT, h	$C_{\text{máx}} \pm$ DT de AMP, ng/ml	$T_{\text{máx}}$ de AMP $\pm$ DT, h
AM-2	6	14,5	na	na	50,6 $\pm$ 6,3	2,0 $\pm$ 0,0
AM-2	27	65	811 $\pm$ 850	0,625 $\pm$ 0,25	127 $\pm$ 31	3,0 $\pm$ 0,0

El límite inferior de cuantificación para AMP para la dosis de 6 mg/kg fue de 1.000 ng/ml.

Los límites inferiores de cuantificación para el profármaco y AMP para la dosis de 27 mg/kg fueron de 0,100 y 0,500 ng/ml, respectivamente.

na = no analizado

La Figura 7(a) compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO de dosis crecientes de Compuesto AM-2. La Figura 7(b) compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-2.

Los resultados de la Tabla 6, la Figura 7(a) y la Figura 7(b) indican que las concentraciones en plasma de anfetamina aumentan proporcionalmente con la dosis del Compuesto AM-2. Los resultados indican además que, cuando ambos compuestos se administraron por vía oral a 65 $\mu\text{mol/kg}$, la concentración media del profármaco Compuesto AM-2 en plasma fue significativamente mayor que la del Compuesto AM-1 (véase el Ejemplo 6).

Ejemplo 11: Administración oral del Compuesto AM-2 y el Compuesto 109 inhibidor de tripsina a ratas

Este ejemplo demuestra la capacidad de un inhibidor de la tripsina de las realizaciones para afectar la liberación del fármaco en plasma a partir del Compuesto AM-2 administrado por vía oral.

Las soluciones salinas del Compuesto AM-2 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) se administraron a 16 $\mu\text{mol/kg}$ (6 mg/kg) con o sin una dosis conjunta de 55 $\mu\text{mol/kg}$

(30 mg/kg) del Compuesto 109 (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology) como se indica en la Tabla 7 mediante sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 µl de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 µl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis mediante HPLC/MS.

La Tabla 7 y la Figura 8 proporcionan los resultados de la exposición a anfetaminas para ratas que recibieron Compuesto AM-2 y con o sin una dosis conjunta de inhibidor de tripsina. Los resultados de la Tabla 7 se presentan, para cada grupo de 4 ratas, como (a) concentración máxima en plasma (C_{máx}) de anfetamina (AMP) (media ± desviación típica) y (b) tiempo tras la administración del Compuesto AM-2, para alcanzar la concentración máxima de anfetamina (T_{máx}) (media ± desviación típica).

Tabla 7. Valores de C_{máx} y T_{máx} de la anfetamina en plasma de rata

Dosis de AM-2, mg/kg	Dosis de AM-2, µmol/kg	Dosis de Compuesto 109, mg/kg	Dosis de Compuesto 109, µmol/kg	C _{máx} ± DT de AMP, ng/ml	T _{máx} ± DT, h
6	14,5	0	0	50,6 ± 6,3	2,0 ± 0,0
6	14,5	30	55	0,91 ± 1,1	12,3 ± 17

El límite inferior de cuantificación fue de 1.000 ng/ml.

La Figura 8 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-2 con o sin una dosis conjunta de inhibidor de la tripsina.

Los resultados de la Tabla 7 y la Figura 8 indicaron la capacidad del Compuesto 109 para atenuar la capacidad del Compuesto AM-2 para liberar anfetamina, tanto al suprimir la C_{máx} como al retrasar el T_{máx}.

Ejemplo 12: Farmacocinética del Compuesto AM-2 tras la administración IV a ratas

El presente Ejemplo compara las concentraciones en plasma de profármaco y anfetamina en ratas tras la administración intravenosa (IV) del Compuesto AM-2.

Se disolvió el Compuesto AM-2 (que se puede preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) en solución salina y se inyectó en la vena de la cola de 4 ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular a una dosis de 6 mg/kg. En los puntos de tiempo especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 µl de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 µl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con formación de vórtice durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis mediante cromatografía líquida de alto rendimiento/espectrometría de masas (HPLC/MS).

La Tabla 8 y la Figura 9 proporcionan los resultados de la exposición al Compuesto AM-2 y a la anfetamina para el grupo de ratas que recibieron el Compuesto AM-2 por vía intravenosa. Los resultados de la Tabla 8 se presentan como valores de concentración máxima en plasma (C_{máx}) (media ± desviación típica) del Compuesto AM-2 y la anfetamina, respectivamente.

Tabla 8. Valores de C_{máx} del Compuesto AM-2 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis de AM-2, mg/kg	Dosis de AM-2, µmol/kg	C _{máx} de AM-2 ± DT, ng/ml*	C _{máx} de AMP ± DT, ng/ml^
AM-2	6	14,5	2600 ± 260	1,41 ± 0,4

*El límite inferior de cuantificación fue de 0,100 ng/ml
^El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml

La Figura 9 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-2 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-2 a ratas.

La Tabla 8 y la Figura 9 demuestran que la concentración en plasma de anfetamina en ratas que recibieron el Compuesto AM-2 por vía intravenosa fue solo el 0,05 % de la concentración en plasma del Compuesto AM-2, lo que indica que la administración IV del Compuesto AM-2 no condujo a una liberación significativa de la anfetamina.

Ejemplo 13: Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-2 en ratas

El presente ejemplo demuestra que el Compuesto AM-2 fue tolerado cuando se administró por vía intravenosa a ratas.

En el estudio, se usaron ratas Sprague-Dawley macho atímicas, 4 por dosis. Las ratas se pesaron y luego se colocaron bajo una lámpara de calor durante 15-20 minutos para dilatar las venas laterales de la cola. Los volúmenes de dosis se basan en el peso corporal (1 ml/kg); la dosificación del Compuesto AM-2 (que se puede preparar como se describe los ejemplos del presente documento) fue la indicada en la Tabla 9. Antes de la dosificación, se colocaron las ratas en dispositivos de restricción Broome y se introdujo el fármaco en una de las venas de la cola usando una jeringa y una aguja. Tras la dosificación, se ajustó el temporizador y se observaron las constantes vitales de las ratas. Las muestras de sangre se recogieron 5 minutos después de la dosis a través de la vena safena. Las ratas se observaron hasta 24 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9. Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-2 en ratas

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis, μ mol/kg	Número de ratas dosificadas	Observaciones clínicas
AM-2	64	155	4	Parecía normal inmediatamente después de la dosis, seguido de hiperactividad a los 20 min. Se recuperaron tras 10 min.

Los resultados de la Tabla 9 indicaron que las ratas toleraron una dosis de 155 μ mol/kg de Compuesto AM-2 y recuperaron su actividad normal en 30 minutos.

Ejemplo de referencia 14: Farmacocinética del Compuesto AM-3 tras la administración PO a ratas

El presente ejemplo compara la farmacocinética (FC) oral (PO) de la lisdexanfetamina con la FC PO del Compuesto AM-1 y el Compuesto AM-2, que son realizaciones de los compuestos desveladas y reivindicadas en el presente documento.

Las soluciones salinas del Compuesto AM-3 (lisdexanfetamina) se dosificaron como se indica en la Tabla 10 usando los métodos descritos en los Ejemplos 6 y 10 anteriores. Las muestras se recogieron y se almacenaron como se describe en los Ejemplos 6 y 10 anteriores.

La Tabla 10 y la Figura 10 proporcionan los resultados de la exposición al profármaco y a la anfetamina para las ratas que recibieron el Compuesto AM-3. Los resultados de la Tabla 10 se presentan, para cada grupo de 4 ratas, como (a) la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de compuesto profármaco AM-3 (media $\pm$ desviación típica), (b) el tiempo tras la administración del Compuesto AM-3 para alcanzarse la concentración máxima de compuesto profármaco AM-3 ($T_{m\acute{a}x}$) (media $\pm$ desviación típica); (c) concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) de anfetamina (AMP) (media $\pm$ desviación típica); y (d) tiempo tras la administración del Compuesto AM-3 para alcanzar la concentración máxima de anfetamina ($T_{m\acute{a}x}$) (media $\pm$ desviación típica).

Tabla 10. Valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ del profármaco Compuesto AM-3 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis μ mol/kg	$C_{m\acute{a}x}$ del profármaco AM-3 $\pm$ DT, ng/ml	$T_{m\acute{a}x}$ del profármaco AM-3 $\pm$ DT, h	$C_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, ng/ml	$T_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, h
AM-3	22	65	357 [^] $\pm$ 133	0,625 $\pm$ 0,25	117 $\pm$ 45*	1,25 $\pm$ 0,5
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,0500 ng/ml						
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml						

La Figura 10 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la desaparición del profármaco y de la liberación de anfetamina tras la administración PO del Compuesto AM-3.

Los resultados de la Tabla 10 y la Figura 10 indicaron que, cuando ambos compuestos se administraron por vía oral a 65 μ mol/kg, la concentración media del profármaco Compuesto AM-3 en plasma fue significativamente mayor que la del Compuesto AM-1 (véase el Ejemplo 6).

Ejemplo de referencia 15: Farmacocinética del Compuesto AM-3 tras la administración IV a ratas

El presente ejemplo compara la farmacocinética (FC) intravenosa (IV) de la lisdexanfetamina con la FC IV del Compuesto AM-1 y el Compuesto AM-2, que son realizaciones de los compuestos desveladas y reivindicadas en el presente documento.

Las soluciones salinas del Compuesto AM-3 (lisdexanfetamina) se dosificaron como se indica en la Tabla 11 usando los métodos descritos en los Ejemplos 8 y 12 anteriores. Las muestras se recogieron y se almacenaron como se

describe en los Ejemplos 8 y 12 anteriores.

La Tabla 11 y la Figura 11 proporcionan los resultados de la exposición al Compuesto AM-3 y a la anfetamina para el grupo de ratas que recibieron el Compuesto AM-3 por vía intravenosa. Los resultados de la Tabla 11 se presentan como valores de concentración máxima en plasma (C_{máx}) (media $\pm$ desviación típica) del Compuesto AM-1 y la anfetamina, respectivamente.

Tabla 11. Valores de C_{máx} del Compuesto AM-3 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis de AM-3, mg/kg	Dosis de AM-3, μ mol/kg	C _{máx} de AM-3 $\pm$ DT, ng/ml*	C _{máx} de AMP $\pm$ DT, ng/ml^
AM-3	4,5	13	1670 $\pm$ 580	128 $\pm$ 4,3
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,0500 ng/ml				
^El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml				

La Figura 11 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-3 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-3 a ratas.

La Tabla 11 y la Figura 11 demuestran que la concentración en plasma de anfetamina en ratas que recibieron el Compuesto AM-3 por vía intravenosa fue el 7,66% de la concentración en plasma del Compuesto AM-3, lo que indica que la administración IV del Compuesto AM-3 condujo a una cantidad significativamente mayor de anfetamina en plasma que la administración IV de dosis similares de compuestos de la divulgación (véase, por ejemplo, Ejemplos 8 y 12).

Ejemplo de referencia 16: Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-3 en ratas

Este ejemplo compara la tolerabilidad intravenosa (IV) de la lisdexanfetamina con la tolerabilidad IV del Compuesto AM-1 y del Compuesto AM-2, que son realizaciones de los compuestos desvelados y reivindicados en el presente documento.

El protocolo para evaluar la tolerabilidad IV del Compuesto AM-3 (lisdexanfetamina) fue como se describe en los Ejemplos 9 y 13 anteriores. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Tolerabilidad *in vivo* del compuesto AM-3 en ratas

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis, μ mol/kg	Número de ratas dosificadas	Observaciones clínicas
AM-3	64	190	1	murió 10 s después de la dosis
AM-3	32	95	2	Temblores, cianótica hasta 2 min, piloerección a los 6 min; 2ª rata: temblores, apnea, murió a los 40 s
AM-3	16	48	4	temblores intermitentes a los 30 s, hiperactiva a los 6 min, olfateo repetitivo a los 15-30 min, normal a las 2 h

Los resultados de la Tabla 12 indicaron que las ratas toleraron una dosis de 48 μ mol/kg de Compuesto AM-3 y recuperaron su actividad normal en 2 horas. Las dosis superiores, de 95 μ mol/kg y 190 μ mol/kg, de Compuesto AM-3 provocaron la muerte en el 50 % o el 100 %, respectivamente, de las ratas en menos de 1 min. En comparación, las ratas fueron más tolerantes a los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, las ratas toleraron 87 μ mol/kg de Compuesto AM-1 y recuperaron su actividad normal en 2 minutos (véase el Ejemplo 9), y las ratas toleraron una dosis de 155 μ mol/kg de Compuesto AM-2 y recuperaron la actividad normal en 30 minutos (véase el Ejemplo 13).

Ejemplo 17. Administración oral del Compuesto AM-1 administrado junto con un inhibidor de la tripsina a ratas

Este ejemplo demuestra la capacidad de un inhibidor de tripsina para afectar a la capacidad de un profármaco de anfetamina de las realizaciones de liberar anfetamina en plasma cuando dicho profármaco de anfetamina se administra junto con cantidades crecientes de inhibidor de tripsina por vía oral a ratas.

Se administraron soluciones salinas del profármaco Compuesto AM-1 (que se puede preparar como se describe en el ejemplo del presente documento) por vía oral a ratas junto con concentraciones crecientes del Compuesto 109 inhibidor de la tripsina (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology) como se indica en la Tabla 13, usando un método similar al descrito en el Ejemplo 6. Los procedimientos de muestreo y análisis también fueron similares a los descritos en el Ejemplo 6.

La Tabla 13 y la Figura 12 proporcionan los resultados de la exposición a anfetaminas para ratas a las que se administraron 0,6 mg/kg (1,6 μ mol/kg) del Compuesto AM-1 administrados junto con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de tripsina. Los valores de C_{máx} y T_{máx} de anfetamina en la Tabla 13 se presentan, para

cada grupo de cuatro ratas, como se describe en el Ejemplo 6.

Tabla 13. Valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de la anfetamina en plasma de rata

Dosis de AM-1, mg/kg	Dosis de AM-1, μ mol/kg	Dosis de Compuesto 109, mg/kg	Dosis de Compuesto 109, μ mol/kg	$C_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, ng/ml	$T_{m\acute{a}x} \pm$ DT, h
0,6	1,6	0	0	$5,83 \pm 0,42$	$1,00 \pm 0,0$
0,6	1,6	0,1	0,19	$5,46 \pm 1,6$	$1,75 \pm 0,50$
0,6	1,6	0,25	0,46	$4,75 \pm 0,36$	$2,00 \pm 0,0$
0,6	1,6	0,5	0,93	$3,26 \pm 0,56$	$2,00 \pm 0,0$
El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml					

La Figura 12 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO de 0,6 mg/kg (1,6 μ mol/kg) de profármaco Compuesto AM-1 junto con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de tripsina a ratas.

Los resultados de la Tabla 13 y la Figura 12 indican la capacidad del Compuesto 109 para atenuar la liberación de anfetamina por los profármacos de las realizaciones, como se indica por los valores de $C_{m\acute{a}x}$ suprimida y/o de $T_{m\acute{a}x}$ retardado.

Ejemplo 18: Administración oral de una sola unidad de dosis y de múltiples unidades de dosis de una composición que comprende el profármaco Compuesto AM-1 y el Compuesto 109 inhibidor de tripsina a ratas

Este ejemplo demuestra el efecto de la administración oral de unidades de dosis únicas y múltiples que comprenden el profármaco Compuesto AM-1 y el Compuesto 109 inhibidor de tripsina a ratas.

Se administraron soluciones salinas del Compuesto AM-1 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) por vía oral a ratas (4 ratas por grupo) a concentraciones crecientes que variaban entre 0,6 y 6 mg/kg (de 1,6 a 16 μ mol/kg), en las que una dosis única se representó como 0,6 mg/kg (1,6 μ mol/kg) del Compuesto AM-1 en ausencia de inhibidor de tripsina.

Se administró a un segundo grupo de ratas (4 ratas por grupo) conjuntamente el profármaco compuesto AM-1 y el compuesto 109 inhibidor de tripsina (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology) como se describe a continuación y se indica en la Tabla 14. Específicamente, se administró una solución salina de una composición que comprendía 0,6 mg/kg (1,6 μ mol/kg) de Compuesto AM-1 y 0,1 mg/kg (0,2 μ mol/kg) de Compuesto 109, representativa de una unidad de dosis única, por sonda nasogástrica a cada una de 4 ratas. Se debe tener en cuenta que la proporción de mol a mol de inhibidor de tripsina con respecto al profármaco (de 109 con respecto a AM-1) es de 0,12 a 1, por lo que esta unidad de dosis se denomina en el presente documento una unidad de dosis de 109 con respecto a AM-1 (de 0,12 con respecto a 1). Soluciones salinas representativas de 2 unidades de dosis, 3 unidades de dosis, 4 unidades de dosis, 6 unidades de dosis, 8 unidades de dosis y 10 unidades de dosis (es decir, como se indica en la Tabla 14) de unidad de dosis de 109 con respecto a AM-1 (de 0,12 con respecto a 1) se administraron de manera similar a grupos adicionales de 4 ratas.

Todas las ratas eran ratas Sprague Dawley macho con una cánula en la vena yugular que habían estado en ayunas durante 16-18 h antes de la administración oral. Los procedimientos de dosificación, muestreo y análisis fueron similares a los descritos en el Ejemplo 6.

La Tabla 14 (mitad superior) y la Figura 13A proporcionan los resultados de exposición a la anfetamina en plasma para ratas a las que se administraron 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 dosis del Compuesto AM-1 en ausencia de inhibidor de tripsina. La Tabla 14 (mitad inferior) y la Figura 13B proporcionan los resultados de la exposición a la anfetamina en plasma para ratas a quienes se administraron 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 unidades de dosis de la unidad de dosis de 109 con respecto a AM-1 (de 0,12 con respecto a 1). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de anfetamina se presentaron como se describe en el Ejemplo 6.

Tabla 14. Valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de la anfetamina en plasma de rata

Cantidad (Múltiplo)	Dosis de AM-1, mg/kg	Dosis de AM-1, μ mol/kg	Dosis de 109, mg/kg	Dosis de 109, μ mol/kg	$C_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, ng/ml	$T_{m\acute{a}x} \pm$ DT, h
1 dosis de AM-1	0,6	1,6	0	0 [#]	$5,83 \pm 0,42$	$1,00 \pm 0,00$
2 dosis de AM-1	1,2	3,2	0	0 [*]	$13,2 \pm 3,3$	$1,25 \pm 0,50$

3 dosis de AM-1	1,8	4,9	0	0*	17,2 ± 3,9	1,50 ± 0,58
4 dosis de AM-1	2,4	6,5	0	0*	17,6 ± 4,1	1,50 ± 0,58
6 dosis de AM-1	3,6	9,7	0	0*	26,0 ± 5,5	1,75 ± 0,50
8 dosis de AM-1	4,8	13	0	0*	25,2 ± 2,3	1,00 ± 0,00
10 dosis de AM-1	6	16	0	0^	64,2 ± 10	1,00 ± 0,00
1 unidad de dosis	0,6	1,6	0,1	0,2 [#]	5,46 ± 1,6	1,75 ± 0,50
2 unidades de dosis	1,2	3,2	0,2	0,4*	7,45 ± 1,4	2,25 ± 0,50
3 unidades de dosis	1,8	4,9	0,3	0,6*	15,4 ± 2,1	2,50 ± 0,58
4 unidades de dosis	2,4	6,5	0,4	0,7*	13,7 ± 3,3	3,00 ± 0,00
6 unidades de dosis	3,6	9,7	0,6	1,1*	20,0 ± 6,7	2,75 ± 0,50
8 unidades de dosis	4,8	13	0,8	1,5*	28,8 ± 6,4	2,75 ± 0,50
10 unidades de dosis	6	16	1	1,9 [#]	24,3 ± 9,3	4,00 ± 1,2
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,100 ng/ml						
*El límite inferior de cuantificación fue de 1,00 ng/ml						
# El límite inferior de cuantificación fue de 0,500 ng/ml						

La Figura 13A compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas de una sola dosis y de múltiples dosis de Compuesto AM-1 administrado en ausencia de inhibidor de la tripsina.

5

La Figura 13B compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas de una sola unidad de dosis y de múltiples dosis que comprenden el profármaco Compuesto AM-1 y el Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

- 10 Los resultados de la Tabla 14, la Figura 13A y la Figura 13B indican que la administración de múltiples unidades de dosis (como se ilustra por 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 unidades de dosis de la unidad de dosis de 109 con respecto a AM-1) (0,12 con respecto a 1)) da lugar a un perfil FC de concentración-tiempo de anfetamina en plasma que no es proporcional en cuanto a la dosis al perfil FC de concentración-tiempo de anfetamina en plasma de la unidad de dosis única. Además, el perfil FC de las múltiples unidades de dosis se modificó en comparación con el perfil FC de la dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor de tripsina.

15

Ejemplo 19. Farmacocinética del Compuesto AM-5 tras la administración PO a ratas

Este ejemplo indica la liberación de anfetamina en plasma cuando se administró un profármaco de anfetamina de las realizaciones por vía oral (PO) a ratas.

20

El Compuesto AM-5 (que se puede preparar como se describe en el presente documento) se disolvió en agua y se administró a ratas como se indica en la Tabla 15 usando los métodos descritos en el Ejemplo 6. Las muestras se recogieron y se almacenaron como se describe en el Ejemplo 6.

25

La Tabla 15 y la Figura 14 proporcionan los resultados de la exposición a la anfetamina para las ratas que recibieron el Compuesto AM-5. Los valores de C_{máx} y T_{máx} de anfetamina de la Tabla 15 se presentan para el grupo de cuatro ratas como se describe en el Ejemplo 6.

30

Tabla 15. Valores de C_{máx} y T_{máx} de la anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis μ mol/kg	C _{máx} de AMP $\pm$ DT, ng/ml	T _{máx} de AMP $\pm$ DT, h
AM-5	22	64	198 [^] $\pm$ 78	2,00 $\pm$ 0,0
*El límite inferior de cuantificación fue de 1,00 ng/ml				

La Figura 14 muestra la concentración media en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas del Compuesto AM-5.

Los resultados de la Tabla 15 y la Figura 14 indican que la administración oral del Compuesto AM-5 conduce a la liberación de anfetamina por un profármaco de anfetamina de las realizaciones.

Ejemplo de referencia 20. Farmacocinética del Compuesto AM-4 tras la administración PO a ratas

Este ejemplo indica la liberación de anfetamina en plasma cuando se administró el Compuesto AM-4 por vía oral (PO) a ratas.

El Compuesto AM-4 (que se puede preparar como se describe en el presente documento) se disolvió en agua y se administró a ratas como se indica en la Tabla 16 usando los métodos descritos en el Ejemplo 6. Las muestras se recogieron y se almacenaron como se describe en el Ejemplo 6.

La Tabla 16 y la Figura 15 proporcionan los resultados de la exposición a la anfetamina para las ratas que recibieron el Compuesto AM-4. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de anfetamina de la Tabla 16 se presentan para el grupo de cuatro ratas como se describe en el Ejemplo 6.

Tabla 16. Valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ de la anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis $\mu\text{mol/kg}$	$C_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, ng/ml	$T_{m\acute{a}x}$ de AMP $\pm$ DT, h
AM-4	24	63	$1,92 \pm 0,20^*$	$1,00 \pm 0,0$
*El límite inferior de cuantificación fue de 0,0500 ng/ml				

La Figura 15 muestra la concentración media en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de anfetamina tras la administración PO a ratas del Compuesto AM-4.

Los resultados de la Tabla 16 y la Figura 15 indican que la administración oral del Compuesto AM-4 conduce a una liberación mínima de anfetamina en comparación con la liberación de anfetamina tras la administración oral de profármacos de anfetamina de las realizaciones.

Ejemplo 21. Farmacocinética del Compuesto AM-5 tras la administración IV a ratas

Este ejemplo compara las concentraciones en plasmas de profármaco y anfetamina en ratas tras la administración intravenosa (IV) de un profármaco de anfetamina de las realizaciones.

El Compuesto AM-5 (que se puede preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) se disolvió en agua y se inyectó en la vena de la cola de 4 ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular a una dosis de 4,5 mg/kg. En los puntos de tiempo especificados, se recogieron muestras de sangre, se trataron y se analizaron de manera similar a la descrita en el Ejemplo 8.

La Tabla 17 y la Figura 16 proporcionan los resultados de la exposición al Compuesto AM-5 y a la anfetamina para el grupo de ratas que recibieron el Compuesto AM-5 por vía intravenosa. Los resultados de la Tabla 17 se presentan como valores de concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) (media $\pm$ desviación típica) del Compuesto AM-5 y la anfetamina, respectivamente.

Tabla 17. Valores de $C_{m\acute{a}x}$ del Compuesto AM-5 y anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis de AM-5, mg/kg	Dosis de AM-5, $\mu\text{mol/kg}$	$C_{m\acute{a}x}$ de AM-5 $\pm$ DT, ng/ml [^]	$C_{m\acute{a}x} \pm$ DT de AMP, ng/ml*
AM-5	4,5	13	2150 ± 1700	$6,83 \pm 2,0$
*El límite inferior de cuantificación fue de 1,00 ng/ml				
[^] El límite inferior de cuantificación fue de 0,0500 ng/ml				

La Figura 16 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo del Compuesto AM-5 y la anfetamina tras la administración IV del Compuesto AM-5 a ratas.

La Tabla 17 y la Figura 16 demuestran que la concentración en plasma de anfetamina en ratas que recibieron el Compuesto AM-5 por vía intravenosa es solo el 0,32% de la concentración en plasma del Compuesto AM-5, lo que indica que la administración IV del Compuesto AM-5, un profármaco de anfetamina de las realizaciones, no conduce a una liberación significativa de anfetamina.

Ejemplo de referencia 22. Farmacocinética del Compuesto AM-4 y del Compuesto AM-6 tras la administración IV a ratas

Este ejemplo de referencia demuestra la concentración en plasma de anfetamina en ratas tras la administración

intravenosa (IV) del Compuesto AM-4 o del Compuesto AM-6.

Se disolvieron el Compuesto AM-4 y el Compuesto AM-6 (cada uno de los cuales puede prepararse como se describe en los ejemplos del presente documento) en solución salina y se inyectaron en la vena de la cola de un grupo de 4 ratas Sprague Dawley macho con una cánula en la vena yugular a las respectivas dosis indicadas en la Tabla 18. En los puntos de tiempo especificados, se recogieron muestras de sangre, se trataron y se analizaron de manera similar a la descrita en el Ejemplo 8.

La Tabla 18 proporciona los resultados de la exposición a la anfetamina para el grupo de ratas al que se administró el Compuesto AM-4 y el Compuesto AM-6 por vía intravenosa. Los resultados de la Tabla 18 se presentan como valores de concentración máxima en plasma (C_{máx}) (media $\pm$ desviación típica) de la anfetamina.

Tabla 18. Valores de C_{máx} de la anfetamina en plasma de rata

Compuesto	Dosis de AM-6, mg/kg	Dosis de AM-6, μ mol/kg	C _{máx} $\pm$ DT de AMP, ng/ml*
AM-4	4,5	12	17,9 $\pm$ 3,5
AM-6	4,8	13	134 $\pm$ 36

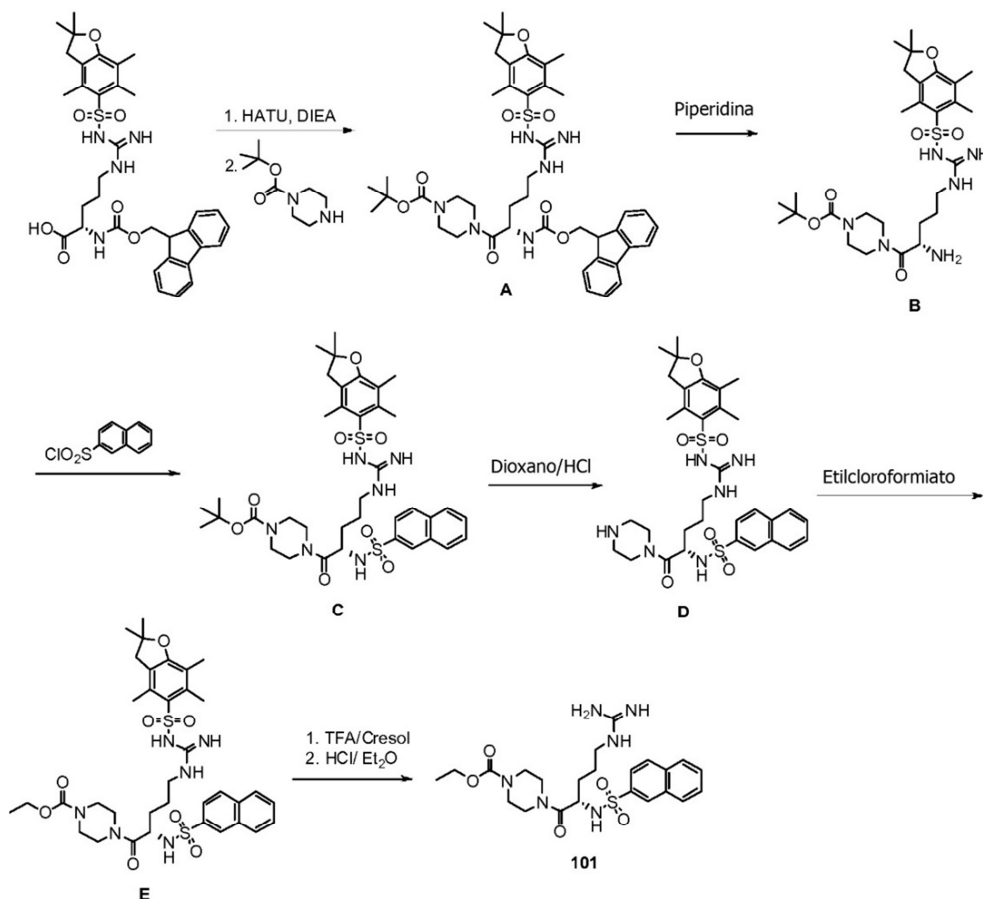
*El límite inferior de cuantificación fue de 1,00 ng/ml

La Tabla 18 demuestra la liberación de anfetamina en el plasma de ratas a quienes se administró el Compuesto AM-4 o el Compuesto AM-6 por vía intravenosa.

Síntesis de inhibidores de tripsina de molécula pequeña

Ejemplo 23

Síntesis de (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 101)



Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (A).

- 5 A una solución de Fmoc-Arg(Pbf)-OH 1 (25,0 g, 38,5 mmol) en DMF (200 ml) a temperatura ambiente, se añadió DIEA (13,41 ml, 77,1 mmol). tras agitar a temperatura ambiente durante 10 min, se enfrió la mezcla de reacción hasta ~5 °C. A la mezcla de reacción, se añadió HATU (16,11 g, 42,4 mmol) en porciones y se agitó durante 20 min, y se añadió una solución de carboxilato de terc-butil-1-piperazina (7,18 g, 38,5 mmol) en DMF (50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ~5 °C durante 5 min. Luego se dejó calentar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (500 ml), se lavó con agua (2 x 750 ml), H₂SO₄ al 1 % (300 ml) y salmuera (750 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ se retiró el disolvente al vacío hasta un volumen total de 100 ml. El Compuesto **A** se llevó a la siguiente etapa en forma de una solución de EtOAc (100 ml). LC-MS [M+H] 817,5 (C₄₃H₅₆N₆O₈S+H, calc.: 817,4).

- 15 *Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-2-amino-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (B).*

- 20 A una solución de Compuesto **A** (46,2 mmol) en EtOAc (175 ml) a temperatura ambiente, se añadió piperidina (4,57 ml, 46,2 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se retiró el disolvente al vacío y se disolvió el residuo resultante en una cantidad mínima de EtOAc (~50 ml), y se añadió hexano (~1 l). Se retiró el producto en bruto precipitado por filtración y se volvió a recristalizar con EtOAc (~30 ml) y hexano (~750 ml). El precipitado se retiró por filtración, se lavó con hexano y se secó al vacío, proporcionando el compuesto **B** (28,0 g, 46,2 mmol). LC-MS [M+H] 595,4 (C₂₈H₄₆N₆O₆S+H, calc.: 595,3). El Compuesto **B** se usó sin purificación adicional.

- 25 *Síntesis de éster terc-butílico del ácido 4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (C).*

- 30 A una solución del Compuesto **B** (28,0 g, 46,2 mmol) en THF (250 ml), se añadió solución acuosa de NaOH 1 N (171 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta ~5 °C, se añadió una solución de sulfonilcloruro de 2-naftaleno (26,19 g, 115,6 mmol) en THF (125 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a ~5 °C durante 10 min, con agitación continuada a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (1 l), se lavó con solución acuosa de NaOH 1 N (1 l), agua (1 l) y salmuera (1 l). La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando el compuesto **C** (36,6 g, 46,2 mmol). LC-MS [M+H] 785,5 (C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H, calc.: 785,9). El Compuesto **C** se usó sin purificación adicional.

- 35 *Síntesis de 1-amino-1-[(S)-4-(naftaleno-2-sulfonilamino)-5-oxo-5-piperazin-1-il-pentilamino]-met-(E)-ilidenoamida de ácido 2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfónico (D).*

- 40 A una solución del Compuesto **C** (36,6 g, 46,2 mmol) en dioxano (60 ml), se añadió HCl 4 M en dioxano (58 ml) gota a gota. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió Et₂O (600 ml) a la mezcla de reacción, se retiró el producto precipitado por filtración, se lavó con Et₂O y finalmente se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **D** (34,5 g, 46,2 mmol). LC-MS [M+H] 685,4 (C₃₃H₄₄N₆O₆S₂+H, calc.: 685,9). El Compuesto **D** se usó sin purificación adicional.

- 45 *Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (E).*

- 50 A una solución del Compuesto **D** (8,0 g, 11,1 mmol) en CHCl₃ (50 ml), se añadió DIEA (4,1 ml, 23,3 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió hasta ~5 °C, y se añadió cloroformiato de etilo (1,06 ml, 11,1 mmol) gota a gota. tras agitar a temperatura ambiente durante una noche (~18 h), se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en MeOH (~25 ml) y se añadió Et₂O (~500 ml). Se retiró el producto en bruto precipitado por filtración, se lavó con Et₂O y se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **E** (8,5 g, 11,1 mmol). LC-MS [M+H] 757,6 (C₃₆H₄₈N₆O₈S₂+H, calc.: 757,9). El Compuesto **E** se usó sin purificación adicional.

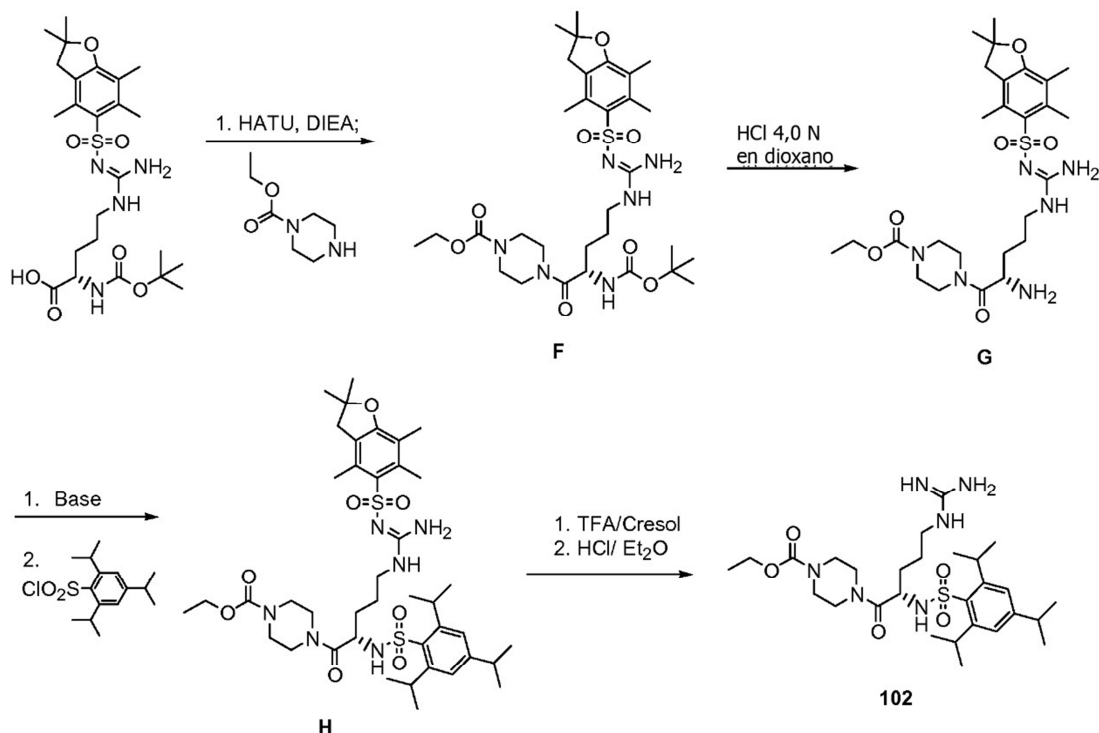
- 55 *Síntesis de (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 101)*

- 60 Se añadió una solución de m-cresol al 5 %/TFA (50 ml) al Compuesto **E** (8,5 g, 11,1 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, se precipitó la mezcla de reacción con Et₂O (~500 ml). Se filtró el precipitado, y se lavó con Et₂O y se secó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa de fase inversa. [Columna: VARIAN, LOAD & LOCK, L&L 4002-2, Empaquetamiento: Microsorb 100-10 C18, Inyección, Volumen: ~15 ml x 2, Caudal de la inyección: 20 ml/min, A al 100 %, (agua/TFA al 0,1 %), Caudal: 100 ml/min, Fracción: 30 segundos (50 ml), Método: B al 0 % (MeCN/TFA al 0,1 %)-B al 60 %/60 min/100 ml/min/254 nm]. Se retiraron los disolventes de las fracciones puras al vacío. Se retiró la traza de agua mediante evaporación junto con 2 x i-PrOH (50 ml). El residuo se disolvió en una cantidad mínima de i-PrOH y el producto se precipitó con HCl 2 M en Et₂O. Se retiró el producto por filtración y se lavó con Et₂O, y se secó al vacío, proporcionando el **Compuesto 101** en forma de sal HCl 7 (3,78 g, rendimiento del 63 %, pureza del 99,4 %). LC-MS

[M+H] 505,4 (C₃₈H₅₂N₆O₈S₂+H, calc.: 505,6).

Ejemplo 24

5 Síntesis de (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 102)



10 Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-terc-butoxicarbonilamino-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (F).

A una solución de Boc-Arg(Pbf)-OH (13,3 g, 25,3 mmol) en DMF (10 ml), se añadió DIEA (22,0 ml, 126,5 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta ~5 °C, y se añadió HATU (11,5 g, 30,3 mmol) en porciones y se agitó durante 30 min, seguido de la adición gota a gota de carboxilato de etil-1-piperazina (4,0 g, 25,3 mmol) en DMF (30 ml). Tras 40 min, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (400 ml) y se vertió en H₂O (1 l). Se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml) y se lavó con H₂O (800 ml), H₂SO₄ al 2 % (500 ml), H₂O (2 x 800 ml) y salmuera (800 ml). Se separó la capa orgánica, se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente al vacío. El residuo oleoso resultante se secó al vacío, proporcionando el Compuesto F (16,4 g, 24,5 mmol) en forma de un sólido espumoso. LC-MS [M+H] 667,2 (C₃₁H₅₀N₆O₈S+H, calc.: 667,8). El Compuesto F se usó sin purificación adicional.

25 Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(S)-2-amino-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (G).

Se trató una solución del Compuesto F (20,2 g, 30,2 mmol) en diclorometano (90 ml) con HCl 4,0 N en 1,4-dioxano (90 ml, 363,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. A continuación, se retiró la mayor parte del diclorometano (~90 %) al vacío y se añadió Et₂O (~1 l). El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con Et₂O se secó al vacío, proporcionando el compuesto G (17,8 g, 30,2 mmol). LC-MS [M+H] 567,8 (C₂₆H₄₂N₆O₆S+H, calc.: 567,8). El Compuesto G se usó sin purificación adicional.

35 Síntesis de éster etílico del ácido 4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(2,4,6-triisopropil-bencenosulfonilamino)-pentanoil]-piperazin-1-carboxílico (H).

A una solución del Compuesto G (1,0 g, 1,8 mmol) en THF (7 ml), se añadió solución acuosa de NaOH 3,1 N (4,0 ml) y se agitó durante 5 min. Se enfrió la mezcla de reacción a ~5 °C, y luego se añadió una solución de cloruro de tripsilo gota a gota (2,2 g, 7,3 mmol) en THF (5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante una noche (~18 h). La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (130 ml), se acidificó con H₂SO₄ al 2 % (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x

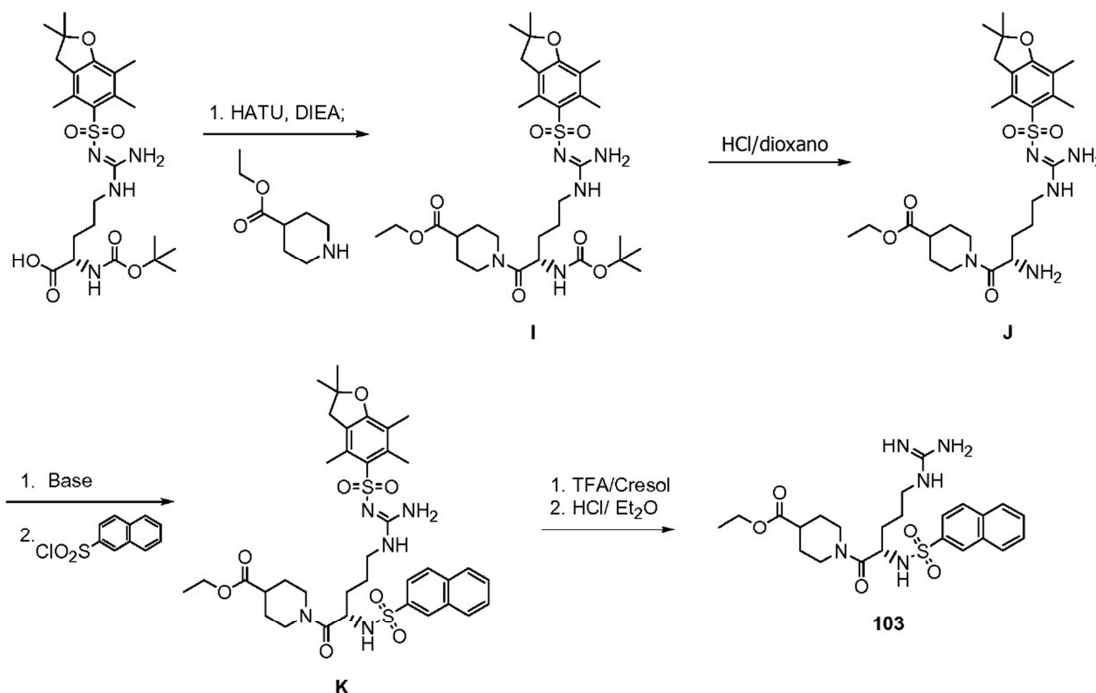
80 ml). Se combinaron las capas orgánicas y se lavaron con H₂O (2 x 400 ml), solución saturada de NaHCO₃ (100 ml), H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄ y se retiró el disolvente al vacío, proporcionando (2,9 g) del producto en bruto. Esto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase normal (MeOH al 5-10 %/DCM), proporcionando el Compuesto **H** (0,52 g, 1,0 mmol). LC-MS [M+H]⁺ 833,8 (C₄₁H₆₄N₆O₈S₂+H, calc.: 834,1).

Síntesis de (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 102)

Se añadió una solución de m-cresol AL 5 %/TFA (40 ml) al Compuesto **H** (3,73 g, 3,32 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 45 min, se retiraron los disolventes al vacío. Se disolvió el residuo en diclorometano (100 ml), se lavó con H₂O (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, y luego se retiró el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (~ 5 ml) y luego se añadió hexano (~ 250 ml), y se formó un precipitado. Se lavó esto con hexano y se secó al vacío, proporcionando el producto en bruto (1,95 g). El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa [Columna: VARIAN, LOAD & LOCK, L&L 4002-2, Empaquetamiento: Microsorb 100-10 C18, Volumen de inyección: ~ 15 ml, caudal de inyección: 20 ml/min, A al 100 %, (agua/TFA al 0,1 %), Caudal: 100 ml/min, Fracción: 30 segundos (50 ml), Método: B al 25 % (MeCN/TFA al 0,1 %)/B al 70 %/98 min/100 ml/min/254 nm]. Se retiraron los disolventes de las fracciones puras al vacío. Se retiró la traza de agua mediante evaporación junto con 2 x i-PrOH (50 ml). El residuo se disolvió en una cantidad mínima de i-PrOH y el producto se precipitó con HCl 2 M en Et₂O. Se retiró el producto por filtración y se lavó con Et₂O, y se secó al vacío, proporcionando el producto en forma de sal HCl del **Compuesto 102** (0,72 g, rendimiento del 35 %, pureza del 99,8 %). LC-MS [M+H]⁺ 581,6 (C₂₈H₄₈N₆O₅S+H, calc.: 581,7).

Ejemplo 25

Síntesis de sal HCl del (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 103)



Síntesis de éster etílico del ácido 1-[boc-Arg(Pbf)]-piperidin-4-carboxílico (I)

A una solución de Boc-Arg(Pbf)-OH (3,4 g, 6,36 mmol) y HATU (2,9 g, 7,63 mmol) en DMF (15 ml), se añadió DIEA (7,4 ml, 42,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Se añadió una solución de isonipeotato de etilo (1,0 g, 6,36 mmol) en DMF (6 ml) a la mezcla de reacción gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se diluyó con EtOAc (150 ml) y se vertió en agua (500 ml). El producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de HCl 0,1 N (200 ml), solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó después sobre sulfato sódico, se filtró y luego se evaporó al vacío. El producto oleoso resultante se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto **I** (3,7 g, 5,57 mmol) en forma de un sólido viscoso. LC-MS [M+H]⁺ 666,5 (C₃₂H₅₁N₅O₈S+H, calc.: 666,7). El Compuesto **I** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de la sal HCl del éster etílico del ácido 1-[Arg(Pbf)]-piperidin-4-carboxílico (J)

A una solución del Compuesto I (4,7 g, 7,07 mmol) en diclorometano (25 ml), se añadió HCl 4 N en dioxano (25,0 ml, 84,84 mmol), y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta ~20 ml de disolvente, y después se diluyó con éter dietílico (250 ml), produciendo un precipitado fina blanco. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h, y el sólido se lavó con éter (50 ml) y se secó al vacío durante una noche, dando el compuesto J (4,3 g, 7,07 mmol) en forma de un polvo fino. LC-MS [M+H] 566,5 (C₂₇H₄₃N₅O₆ S+H, calc.: 566,7). El Compuesto J se usó sin purificación adicional.

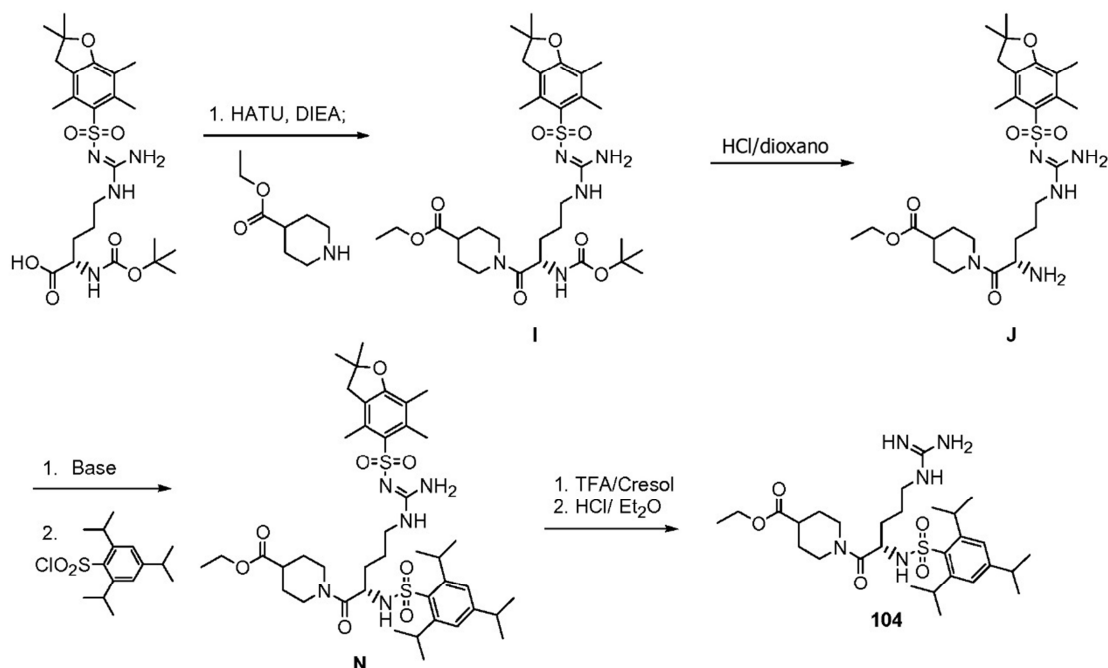
Síntesis de éster etílico del ácido 1-[5(S)-(N'-Pbf-guanidino)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-pentanoil]-piperidin-4-carboxílico (K)

A una solución del Compuesto J (1,1 g, 1,6 mmol) y NaOH (260 mg, 5,9 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y agua (3 ml), se añadió una solución de cloruro de 2-naftalosulfonilo (0,91 g, 2,5 mmol) en THF (10 ml) gota a gota con agitación a ~5 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, a continuación se diluyó con agua (5 ml). Se añadió solución acuosa de HCl 1 N (5 ml), obteniéndose un pH ~3. Se añadió más agua (20 ml), y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). La capa orgánica se retiró y luego se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). El extracto se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. El producto oleoso formado se secó al vacío durante una noche, dando el Compuesto K (1,3 g, 1,6 mmol) en forma de un sólido espumoso oleoso. LC-MS [M+H] 756,5 (C₃₇H₄₉N₅O₈S₂+H, calc.: 756,7). El Compuesto K se usó sin purificación adicional.

Síntesis de sal HCl de (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 103)

A un matraz, se añadió el Compuesto K (1,3 g, 1,6 mmol) y después se trató con m-cresol al 5 %/TFA (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta un volumen de ~5 ml. A continuación, se añadió éter dietílico (200 ml) al residuo, y se formó un precipitado blanco fino. Se retiró el precipitado por filtración y se lavó con éter (2 x 25 ml). Se secó el sólido resultante al vacío durante una noche, dando un material en bruto, que se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. [Columna C-18 Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) (50x300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de la inyección 12 ml (DMSO-agua, 1:1, v/v); fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución en gradiente desde B al 25 % hasta B al 55 % en 90 min, detección a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (50 ml) y se evaporó al vacío (repitiendo dos veces). A continuación, se disolvió el residuo en i-PrOH (5 ml) y se trató con HCl 2 N/éter (100 ml, 200 mmol), dando un precipitado de color blanco. Se secó al vacío durante una noche, dando **Compuesto 103** (306 mg, rendimiento del 31 %, pureza del 95,7 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 504,5 (C₂₄H₃₃N₅O₅S+H, calc.: 504,6).

Ejemplo 26**Síntesis de sal HCl de (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 104)**



Síntesis de éster etílico del ácido 1-[5(S)-(N'-Pbf-guanidino)-2-(2,4,6-triisopropil-bencenosulfonilamino)-pentanoil]-piperidin-4-carboxílico (N)

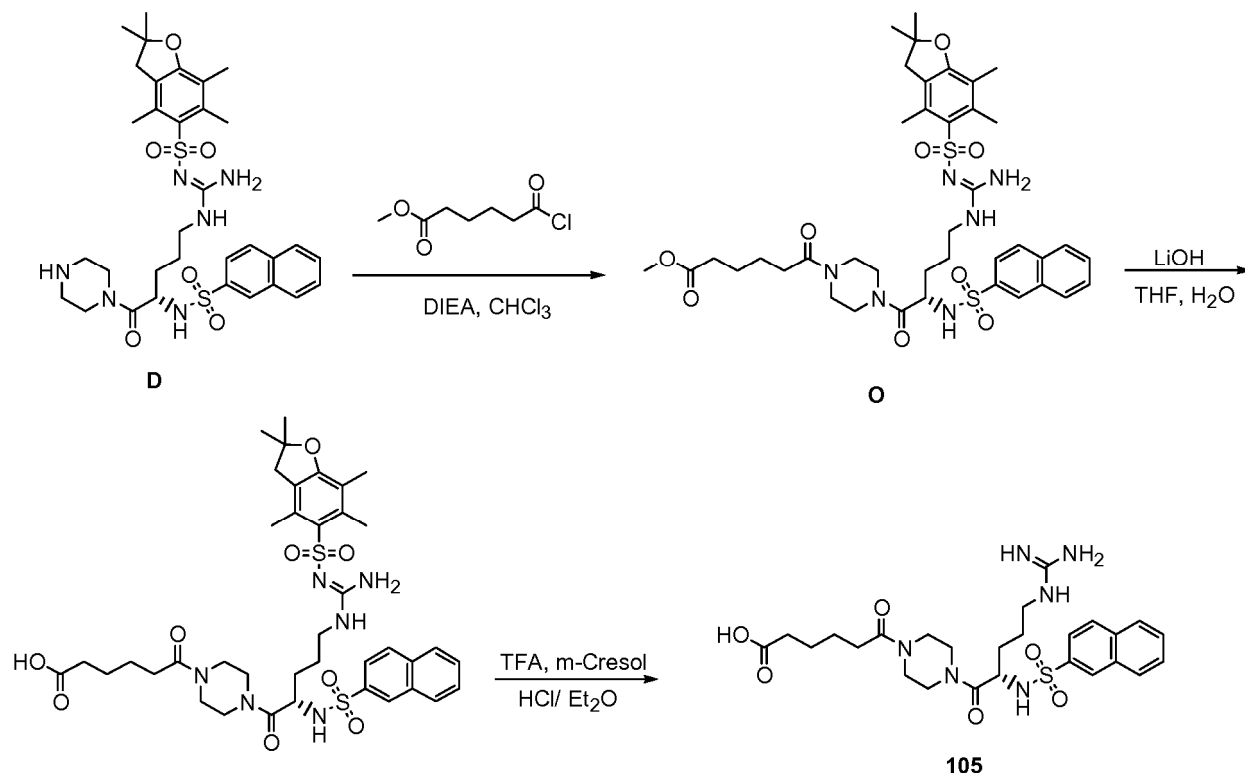
A una solución del Compuesto J (1,0 g, 1,6 mmol) y NaOH (420,0 mg, 10,4 mmol) en una mezcla de THF (5 ml) y agua (4 ml), se añadió una solución de cloruro de 2,4,6-triisopropilbencenosulfonilo (2,4 g, 8,0 mmol) gota a gota con agitación, y se mantuvo a -5°C . Después, se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h, controlando el progreso de la reacción, luego se diluyó con agua (20 ml), y se acidificó con solución acuosa de HCl 1 N (5 ml) a pH=3. Se añadió más agua (30 ml), y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con solución acuosa de bicarbonato sódico al 2 % (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó al vacío. Se secó al vacío el residuo oleoso formado durante una noche, dando el Compuesto N (1,0 g, 1,2 mmol) en forma de un material oleoso. LC-MS $[M+H]$ 832,8 ($\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_2+\text{H}$, calc.: 832,7). El Compuesto N se usó sin purificación adicional.

Síntesis de sal HCl de (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 104)

A un matraz, se añadió el Compuesto N (2,3 g, 2,8 mmol) y después se trató con m-cresol al 5 %/TFA (16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se concentró la mezcla de reacción al vacío hasta un volumen de 5 ml. Se añadió hexano (200 ml) al residuo y se separó por decantación, dando un precipitado oleoso. El producto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa. [Columna C-18 Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) (50x300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de la inyección 15 ml (DMSO-agua, 1:1, v/v); fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución en gradiente desde B al 35% hasta B al 70% en 90 min, detección a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en i-PrOH (100 ml) y se evaporó al vacío (repetiendo dos veces). El residuo se disolvió en i-PrOH (5 ml) y se trató con HCl 2 N/éter (100 ml, 200 mmol), dando un residuo oleoso. Se secó al vacío durante una noche, dando el **Compuesto 104** (1,08 g, 62,8 %) en forma de un sólido viscoso. LC-MS $[M+H]$ 580,6 ($\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}+\text{H}$, calc.: 580,8).

Ejemplo 27

Síntesis de ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico (Compuesto 105)



Síntesis de éster metílico del ácido 6-{4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-pentanoil]-piperazin-1-il}-6-oxo-hexanoico (O)

A una solución del Compuesto **D** (1,5 g, 2,08 mmol) en CHCl_3 (50 ml), se añadió DIEA (1,21 ml, 4,16 mmol), seguido de cloruro de adipóilo (0,83 ml, 6,93 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (~18 h). Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **O** (2,1 g, cantidad cuantitativa en exceso). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 827,5 ($\text{C}_{40}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2+\text{H}$, calc.: 827,3). El Compuesto **O** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de ácido 6-{4-[(S)-5-({amino-[(E)-2,2,4,6,7-pentametil-2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilimino]-metil}-amino)-2-(naftaleno-2-sulfonilamino)-pentanoil]piperazin-1-il}-6-oxohexanoico (P)

A una solución del Compuesto **O** (2,1 g, 2,08 mmol) en THF (5 ml), H_2O (5 ml), se añadió solución ac. 2 M de LiOH (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se retiraron al vacío, luego se disolvió el residuo en agua (~50 ml), se acidificó con solución acuosa saturada de NaHSO_4 (~100 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , y la retirada del disolvente dio el Compuesto **P** (1,72 g, 2,08 mmol). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 813,5 ($\text{C}_{39}\text{H}_{52}\text{N}_6\text{O}_9\text{S}_2+\text{H}$, calc.: 813,3). El Compuesto **P** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico (Compuesto 105)

Se añadió una solución de m-cresol al 5 %/TFA (25 ml) al Compuesto **P** (1,72 g, 2,08 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se precipitó la mezcla de reacción con la adición de Et_2O (~200 ml). Se filtró el precipitado, y se lavó con Et_2O y se secó al vacío, proporcionando el producto en bruto. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa de fase inversa [Columna: VARIAN, LOAD & LOCK, L&L 4002-2, Empaquetamiento: Microsorb 100-10 C18, Volumen de inyección: ~25 ml, caudal de inyección: 20 ml/min, A al 95%, (agua/TFA al 0,1 %), Caudal: 100 ml/min, Fracción: 30 segundos (50 ml), Método: B al 5 % (MeCN/TFA al 0,1 %)/5 min/B al 25 %/20 min/B al 25 %/15 min/B al 50 %/25 min/100 ml/min/254 nm]. Se retiraron los disolventes de las fracciones puras al vacío. Se retiraron cantidades traza de agua mediante la evaporación conjunta con i-PrOH (25 ml) (repitiendo dos veces). El residuo se disolvió en una cantidad mínima de i-PrOH, luego se añadió HCl 2 M en Et_2O (~50 ml), y se diluyó con Et_2O (~250 ml). Se retiró el precipitado formado por filtración y se lavó con Et_2O , y se

secó al vacío, proporcionando el producto en forma de sal HCl del **Compuesto 105** (0,74 g, rendimiento del 59%, pureza del 98,9%). LC-MS [M+H] 561,4 (C₂₆H₃₆N₆O₆S+H, calc.: 561,2).

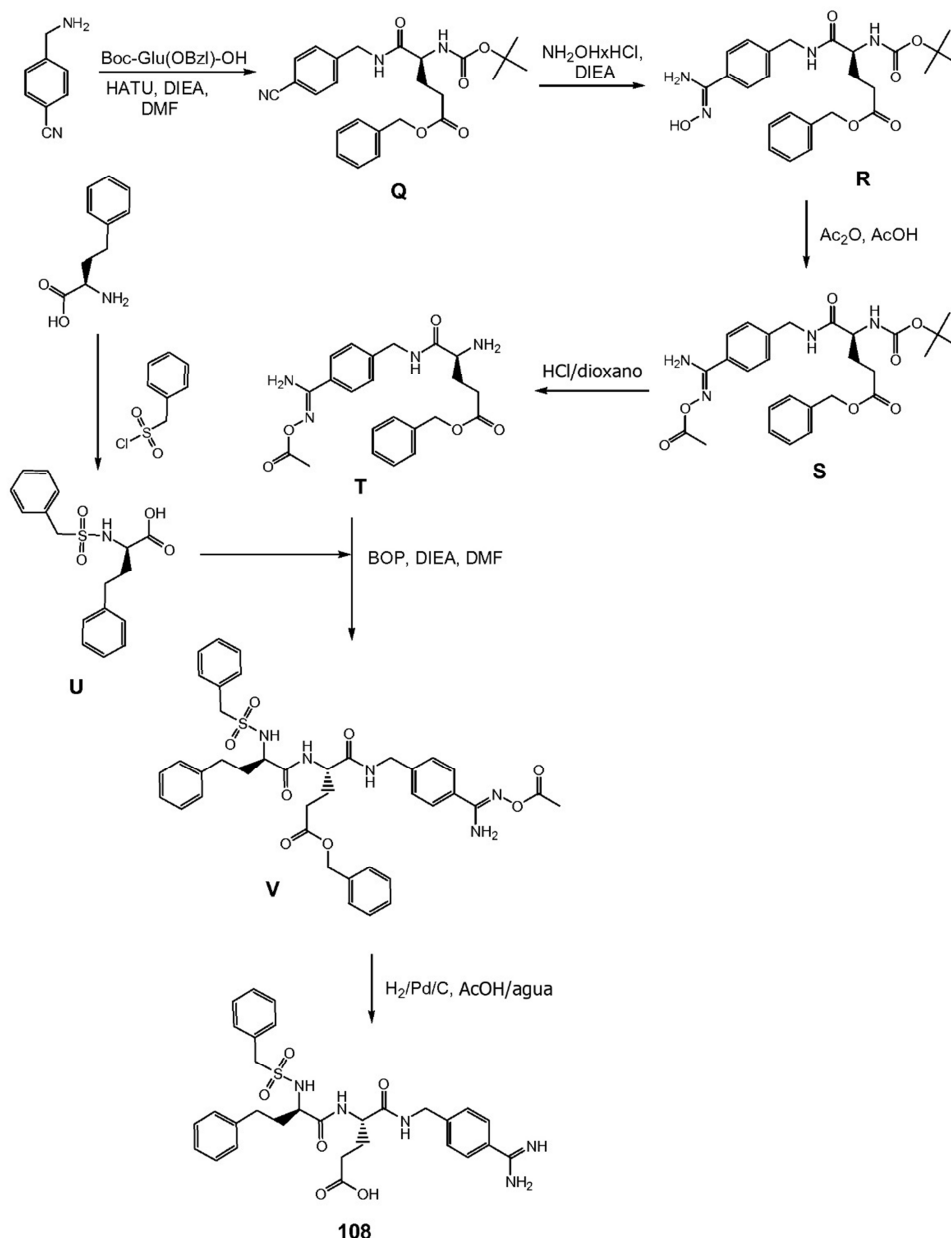
Ejemplo 28

Síntesis de ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico (Compuesto 107)

El **Compuesto 107**, es decir, el ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico, se puede producir usando métodos conocidos por los expertos en la materia, tales como los descritos por Richter P *et al.*, Pharmazie, 1977, 32, 216-220 y las referencias contenidas en el mismo. La pureza del **Compuesto 107** usado en el presente documento se estimó en el 76 %, una estimación debida a la baja absorbancia UV de este compuesto mediante HPLC. Datos de espec. de masas: LC-MS [M+H] 207,0 (C₁₀H₁₀N₂O₃+H, calc.: 207,1).

Ejemplo 29

Síntesis de ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-(fenilmetilsulfonamido)butanamido)pentanoico (Compuesto 108)



Preparación 30**Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-(4-ciano-bencilcarbamoil)-butírico (Q).**

- 5 Una solución de Boc-Glu(OBzl)-OH (7,08 g, 21,0 mmol), BOP (9,72 g, 22,0 mmol) y DIEA (12,18 ml, 70,0 mmol) en DMF (50 ml) se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 min, seguido de la adición de clorhidrato de 4-(aminometil)benzonitrilo (3,38 g, 20,0 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h más y se diluyó con EtOAc (500 ml). Se extrajo la solución obtenida con agua (100 ml), solución ac. de NaHCO₃ al 5 % (100 ml) y agua (2 x 100 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se evaporó y se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **Q** (9,65 g, el rendimiento superó al cuantitativo) en forma de un aceite amarillento. LC-MS [M+H] 452,0 (C₂₅H₂₉N₃O₅ +H, calc.: 452,4). El Compuesto **Q** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(N-hidroxycarbamimidoil)-bencil-carbamoil]-butírico (R).

- 15 Se calentó una solución del Compuesto **Q** (9,65 g, 20,0 mmol), clorhidrato de hidroxilamina (2,10 g, 30,0 mmol) y DIEA (5,22 ml, 30,0 mmol) en etanol (abs., 150 ml) a reflujo durante 6 h. Se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 16 h más. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo resultante se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **R** (14,8 g, el rendimiento superó al cuantitativo) en forma de un aceite amarillento. LC-MS [M+H] 485,5 (C₂₅H₃₂N₄O₆ +H, calc.: 485,8). El Compuesto **R** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-4-terc-butoxicarbonilamino-4-[4-(N-acetilhidroxycarbamimidoil)-bencil-carbamoil]-butírico (S).

- 25 Se agitó una solución del Compuesto **R** (14,8 g, 20,0 mmol) y anhídrido acético (5,7 ml, 60,0 mmol) en ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente durante 45 min, y luego se evaporó el disolvente al vacío. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (300 ml) y se extrajo con agua (2 x 75 ml) y salmuera (75 ml). Después, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se evaporó y se secó al vacío, proporcionando el Compuesto **S** (9,58 g, 18,2 mmol) en forma de un sólido amarillento. LC-MS [M+H] 527,6 (C₂₇H₃₄N₄O₇ +H, calc.: 527,9). El Compuesto **S** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-4-[4-(N-acetilhidroxycarbamimidoil)-bencil-carbamoil]-butírico (T).

- 35 El Compuesto **S** (9,58 g, 18,2 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (50 ml) y se trató con HCl 4 N/dioxano (50 ml, 200 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. Después, se evaporó el disolvente al vacío. Se trituró el residuo resultante con éter (200 ml). Se filtró el precipitado obtenido, se lavó con éter (100 ml) y hexano (50 ml), y se secó al vacío, proporcionando el compuesto **T** (9,64 g, el rendimiento superó al cuantitativo) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 426,9 (C₂₂H₂₆N₄O₅ +H, calc.: 427,3). El Compuesto **T** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de (ácido R)-4-fenil-2-fenilmetanosulfonilamino-butírico (U).

- 45 Se enfrió una solución de D-homo-fenilalanina (10,0 g, 55,9 mmol) y NaOH (3,35 g, 83,8 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (80 ml) y agua (50 ml) hasta ~5 °C, seguido de la adición alterna de cloruro de α-toluenosulfonilo (16,0 g, 83,8 mmol; 5 porciones por 3,2 g) y NaOH 1,12 M (50 ml, 55,9 mmol; 5 porciones por 10 ml), manteniendo el pH > 10. A continuación, se acidificó la mezcla de reacción con solución ac. De H₂SO₄ al 2 % a un pH de aproximadamente pH 2. La solución obtenida se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Se lavó la capa orgánica obtenida con agua (3 x 75 ml), se secó sobre MgSO₄, y después se evaporó el disolvente al vacío. El residuo resultante se secó al vacío, proporcionando el compuesto **U** (12,6 g, 37,5 mmol) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 334,2 (C₁₇H₁₉NO₄S+H, calc.: 333,4). El Compuesto **U** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de éster bencílico del ácido (S)-4-[4-(N-acetilhidroxycarbamimidoil)-bencilcarbamoil]-4-((R)-4-fenil-2-fenilmetanosulfonilamino-butilamino)-butírico (V).

- 55 Una solución del Compuesto **U** (5,9 g, 17,8 mmol), diclorhidrato del Compuesto **T** (18,0 mmol), BOP (8,65 g, 19,6 mmol) y DIEA (10,96 ml, 19,6 mmol) en DMF (250 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (750 ml) y se extrajo con agua (200 ml). Se filtró el precipitado formado, se lavó con EtOAc (200 ml) y agua (200 ml), y se secó a temperatura ambiente durante una noche (~18 h), proporcionando el compuesto **V** (8,2 g, 11,0 mmol) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 743,6 (C₃₉H₄₃N₅O₈S +H, calc.: 743,9). El Compuesto **V** se usó sin purificación adicional.

Síntesis de ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-fenilmetilsulfonamido)butanamido)pentanoico (Compuesto 108)

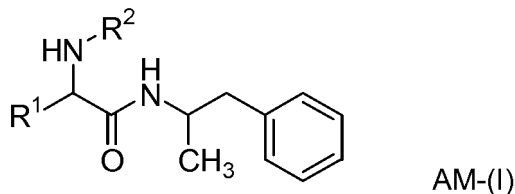
- 65 Se disolvió el Compuesto **V** (8,0 g, 10,77 mmol) en ácido acético (700 ml), seguido de la adición de Pd/C (5 % en peso, 3,0 g) en forma de una suspensión en agua (50 ml). Se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación (aparato Parr, H₂ a 344,74 kPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 3 h. Se filtró el catalizador sobre una capa

de Celite sobre un filtro de vidrio sinterizado y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado al vacío, proporcionando el **Compuesto 108** en forma de un aceite incoloro. LC-MS [M+H] 594,2 ($C_{30}H_{35}N_5O_6S+H$, calc.: 594). Se disolvió el aceite obtenido en agua (150 ml) y se sometió a purificación mediante HPLC. [Columna C-18 Nanosyn-Pack YMC-ODS-A (100-10) (75 x 300 mm); caudal: 250 ml/min; volumen de inyección de 150 µl; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: acetonitrilo al 100 %, TFA al 0,1 %; elución isocrática en B al 10 % en 4 min, elución en gradiente hasta B al 24 % en 18 min, elución isocrática en B al 24 % en 20 min, elución en gradiente desde B al 24 % hasta B al 58 % en 68 min; detección a 254 nm]. Las fracciones que contenían el compuesto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. Se disolvió el residuo en i-PrOH (75 ml) y se evaporó al vacío (el procedimiento se repitió dos veces), proporcionando el **Compuesto 108** (4,5 g, rendimiento del 70 %, pureza del 98,0 %) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS [M+H] 594,2 ($C_{30}H_{35}N_5O_6S +H$, calc.: 594). Tiempo de retención*: 3,55 min.

*-[Columna C18 Chromolith SpeedRod RP-18e (4,6 x 50 mm); caudal 1,5 ml/min; fase móvil A: TFA al 0,1 %/agua; fase móvil de B TFA al 0,1 %/acetonitrilo; elución en gradiente de B del 5 % al 100 % durante 9,6 min, detección a 254 nm]

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula AM-(I):

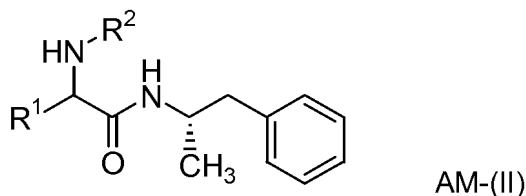


en la que:

10 R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido se corresponde con la de un L-aminoácido; y R^2 es un acilo o un acilo sustituido;

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

15 2. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula AM-(II):



o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

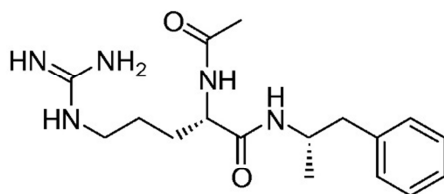
20 3. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido se corresponde con la de un L-aminoácido.

4. Una composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en la que R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido se corresponde con la de un L-aminoácido.

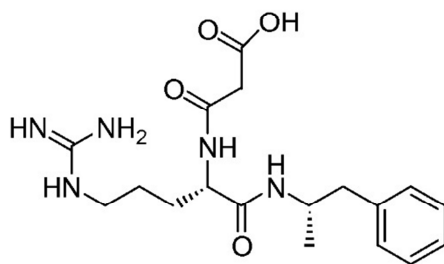
30 5. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^2 es acetilo, benzoílo, malonilo, piperonilo o succinilo.

6. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que R^2 es acetilo, malonilo o succinilo.

35 7. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el compuesto es un compuesto seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo:

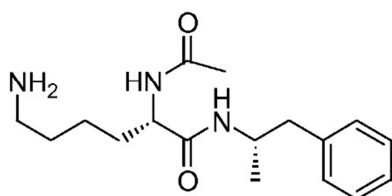


Compuesto AM-1;



Compuesto AM-2;

y



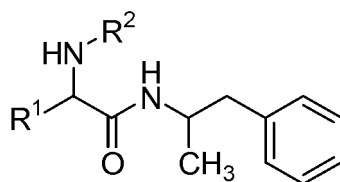
Compuesto AM-5.

5

8. Una composición que comprende:

(a) un compuesto de fórmula AM-(I):

10



AM-(I)

en la que:

15

R^1 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, y la configuración del átomo de carbono al que R^1 está unido se corresponde con la de un L-aminoácido; y R^2 es un acilo o un acilo sustituido;

o una sal, un hidrato o un solvato del mismo; y

20

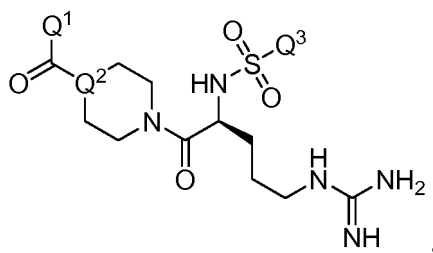
(b) un inhibidor de la tripsina seleccionado entre:

(i) inhibidor de la tripsina de soja (SBTI);

(ii) inhibidor de la tripsina-quimiotripsina de Bowman-Birk (BBSI);

(iii) un compuesto de fórmula:

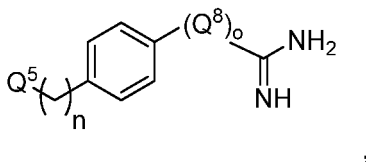
25



en la que:

- 5 Q^1 es $-O-Q^4$ o $-Q^4-COOH$;
 Q^2 es N o CH;
 Q^3 es arilo o arilo sustituido; y
 Q^4 es alquilo C_1-C_4 ;

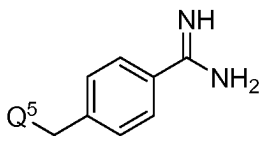
- 10 (iv) un compuesto de fórmula:



en la que:

- 15 Q^5 es $-C(O)-COOH$ o $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$;
 Q^6 es $-(CH_2)_p-COOH$;
 Q^7 es $-(CH_2)_r-C_6H_5$;
 Q^8 es NH;
 n es un número entero de cero a dos;
 o es cero o uno;
 p es un número entero de uno a tres; y
 r es un número entero de uno a tres;

- 25 (v) un compuesto de fórmula:



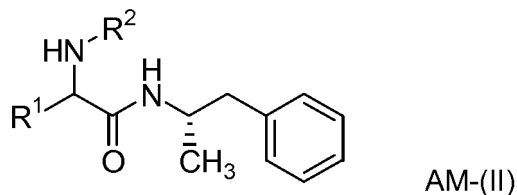
en la que:

- 30 Q^5 es $-C(O)-COOH$ o $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$;
 Q^6 es $-(CH_2)_p-COOH$;
 Q^7 es $-(CH_2)_r-C_6H_5$;
 p es un número entero de uno a tres; y
 r es un número entero de uno a tres;

- 40 (vi) (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 101);
 (vii) (S)-etil-4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (Compuesto 102);
 (viii) (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 103);
 (ix) (S)-etil-1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (Compuesto 104);
 (X) ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico (Compuesto 105);
 (xi) 4-aminobenzoimidamida (Compuesto 106);
 (xii) ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico (Compuesto 107);
 (xiii) ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-fenilmetilsulfonamido)butanamido (Compuesto 108);
 (xiv) 6-carbamimidoilnaftalen-2-il 4-(diaminometilenoamino)benzoato (Compuesto 109); y

(xv) 4,4'-(pentano-1,5-diilbis(oxi))dibenzoimidamida (Compuesto 110).

9. Una composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el compuesto es un compuesto de fórmula AM-(II):



o una sal, un hidrato o un solvato del mismo.

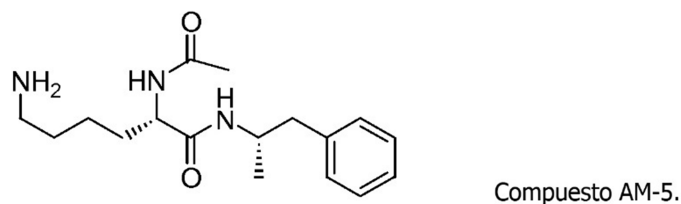
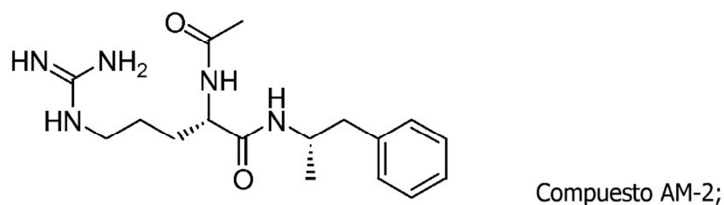
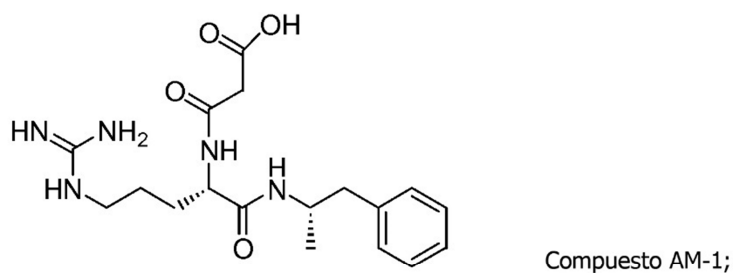
10. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en la que R¹ es -CH₂CH₂CH₂NH(C=NH)NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido se corresponde con la de un L-aminoácido.

11. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, en la que R¹ es -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂, y la configuración del átomo de carbono al que R¹ está unido se corresponde con la de un L-aminoácido.

12. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que R² es acetilo, benzoilo, malonilo, piperonilo o succinilo.

13. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en la que R² es acetilo, malonilo o succinilo.

14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el compuesto es un compuesto seleccionado entre los compuestos de las siguientes fórmulas, o una sal, un hidrato o un solvato del mismo:



15. Una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 14 para su uso en un método de tratamiento de un paciente.

Figura 1

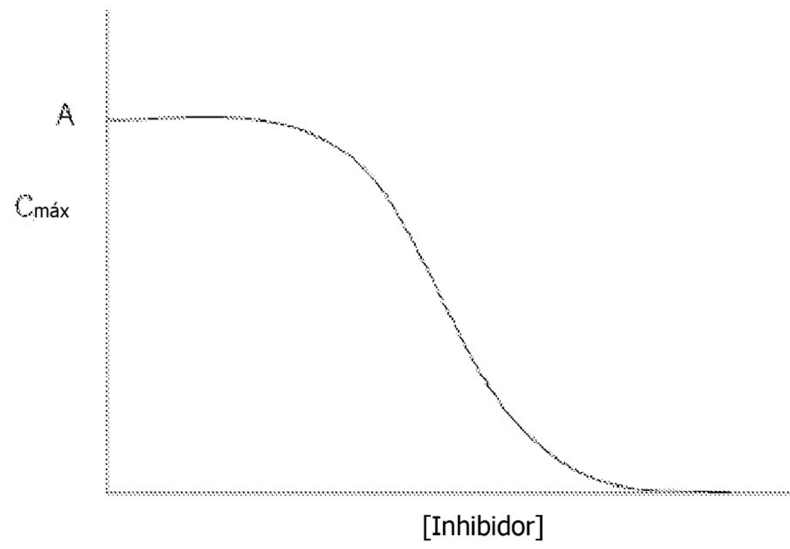


Figura 2

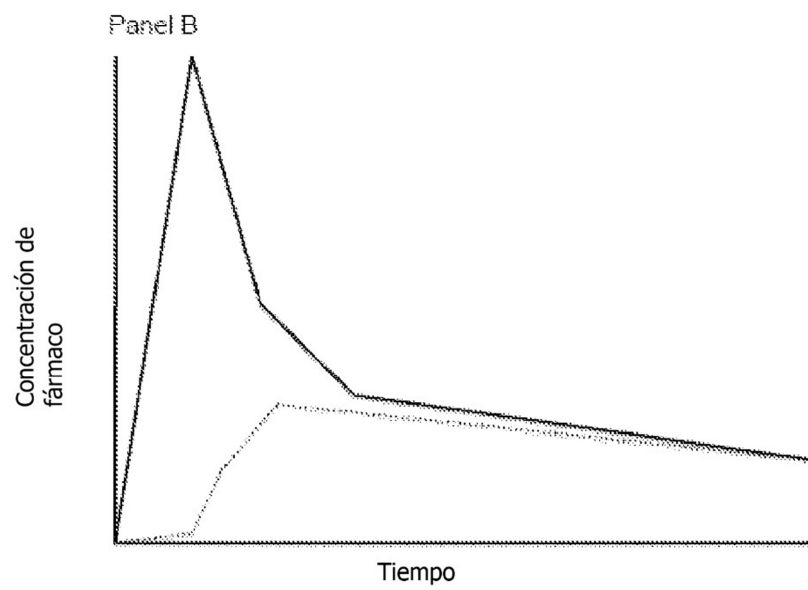
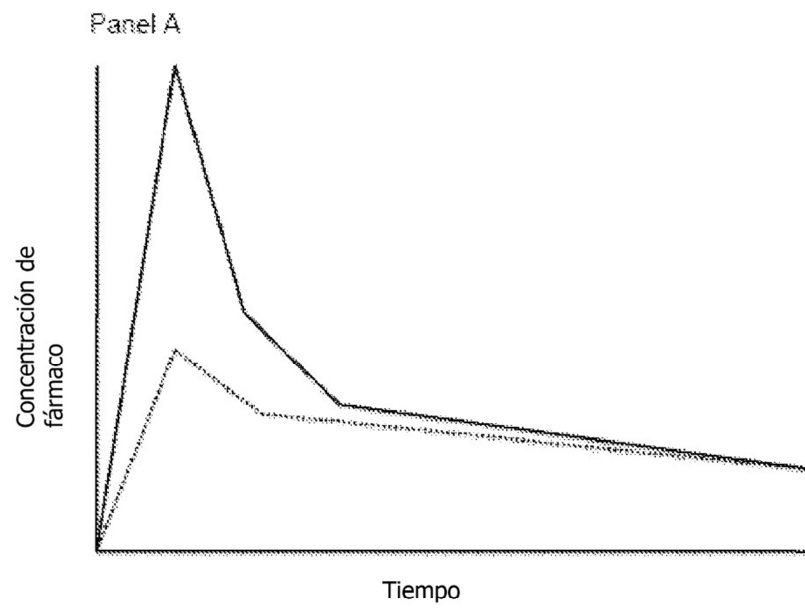


Figura 2 (continuación)

Panel C

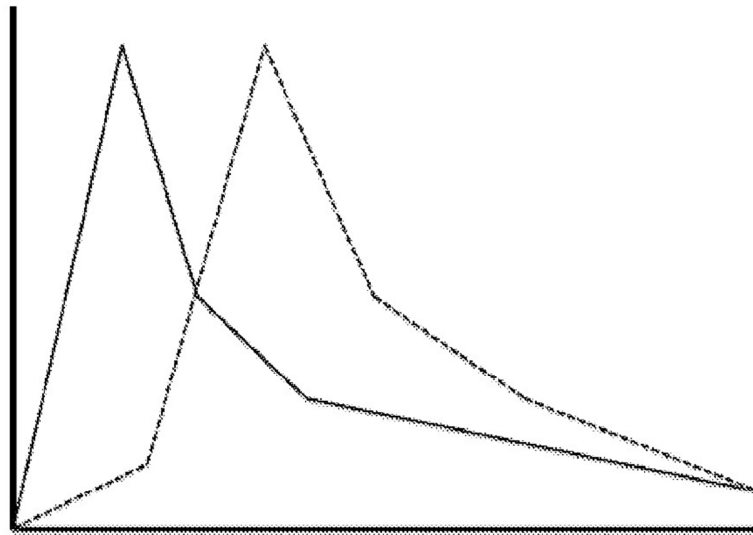


Figura 3

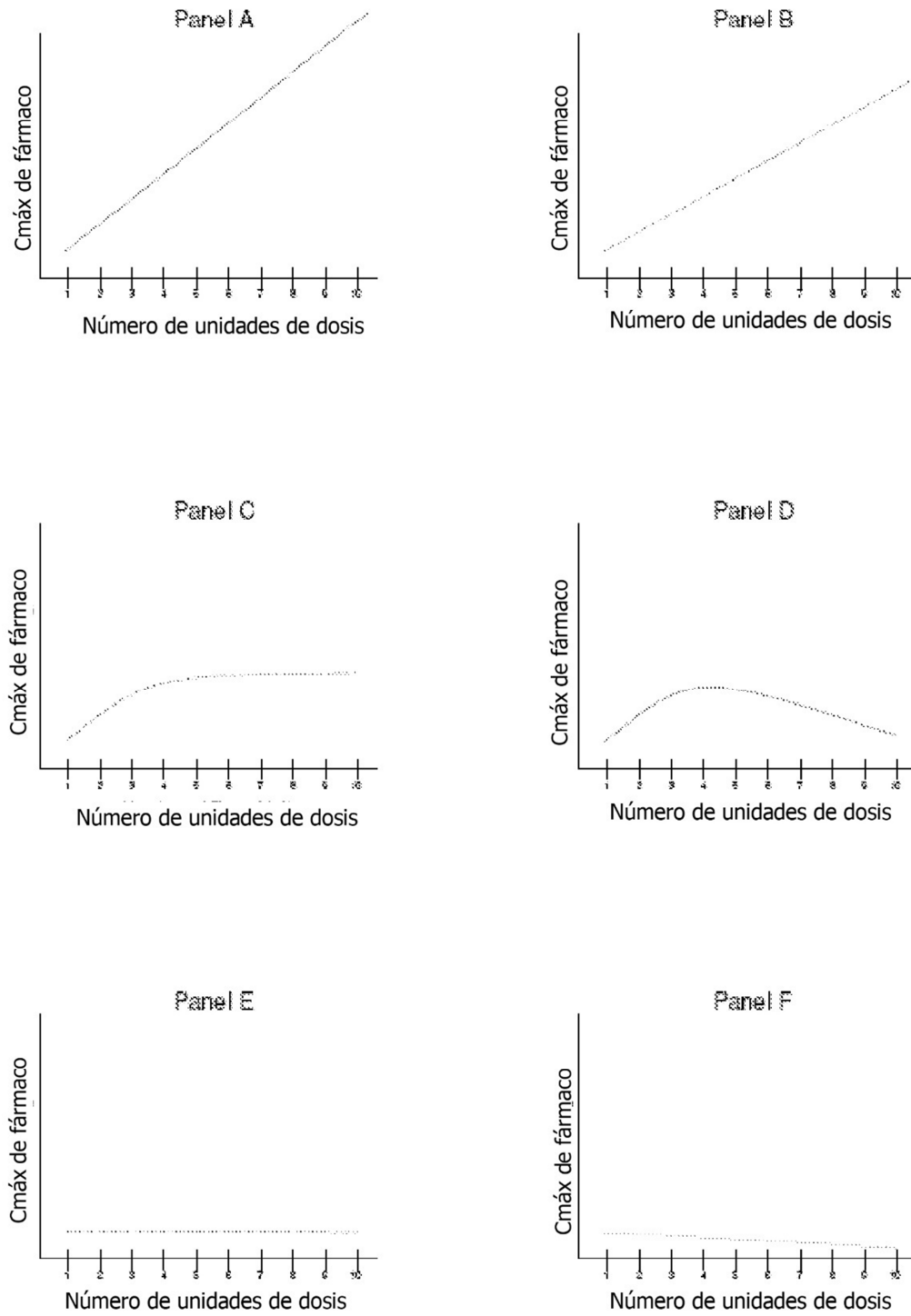


Figura 4(a)

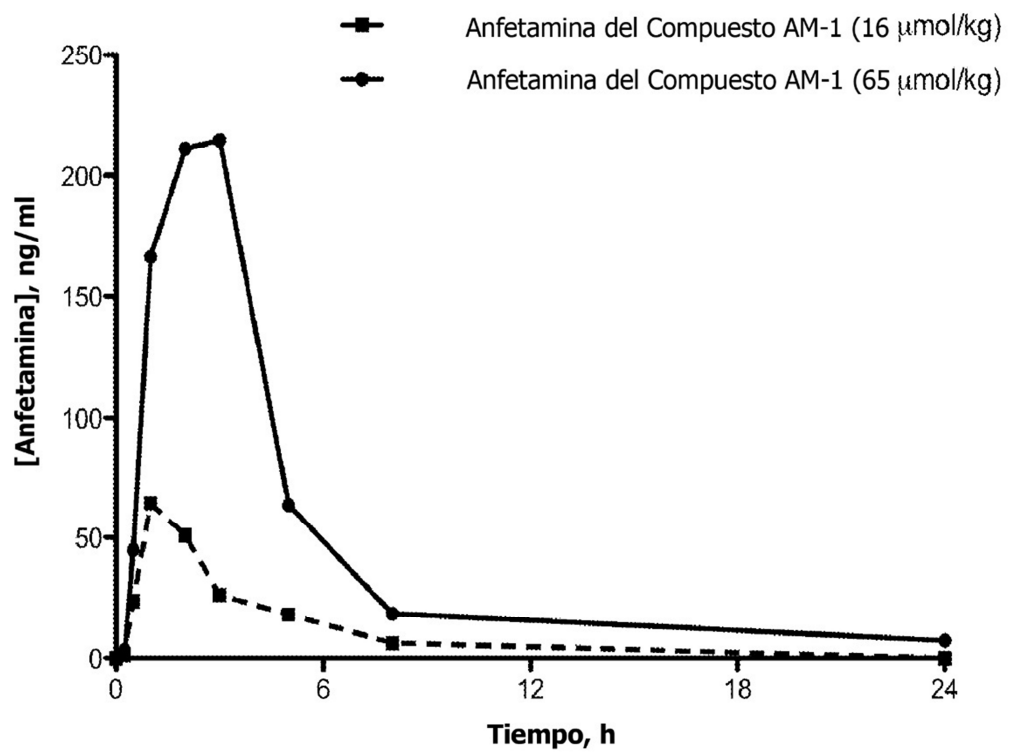


Figura 4(b)

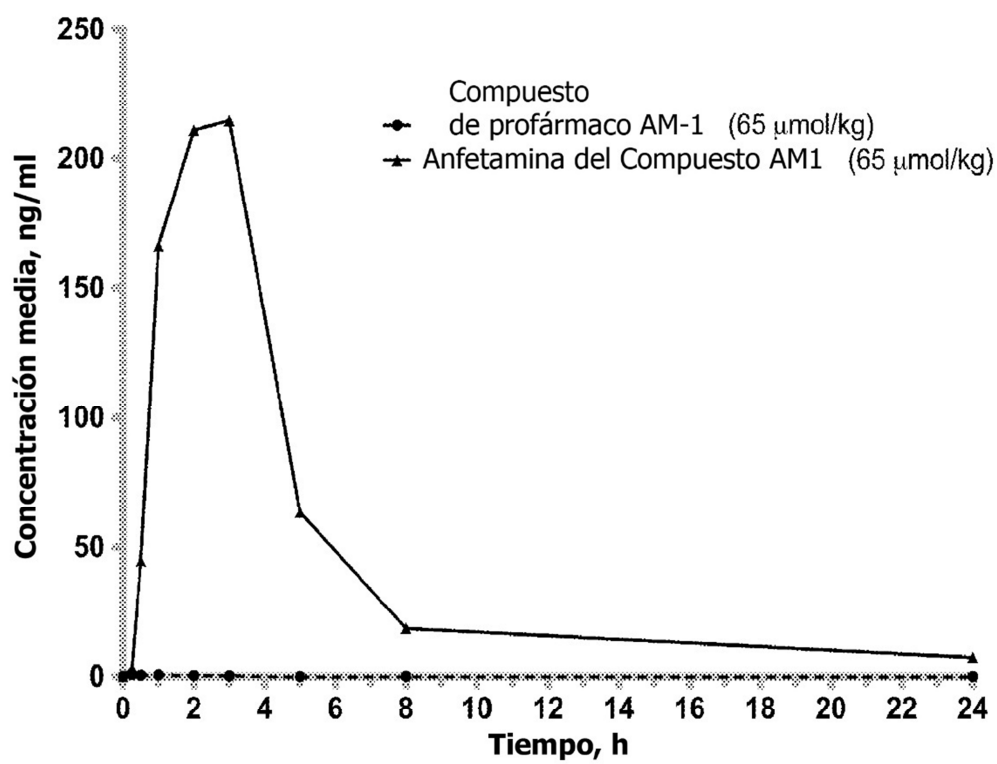


Figura 5

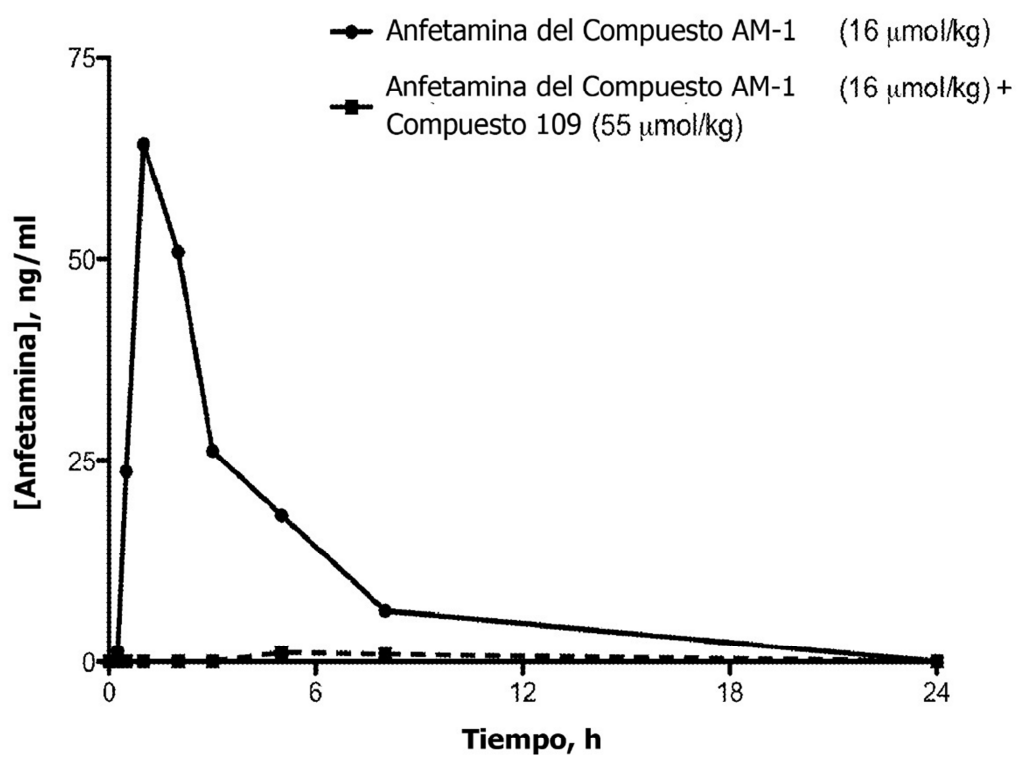


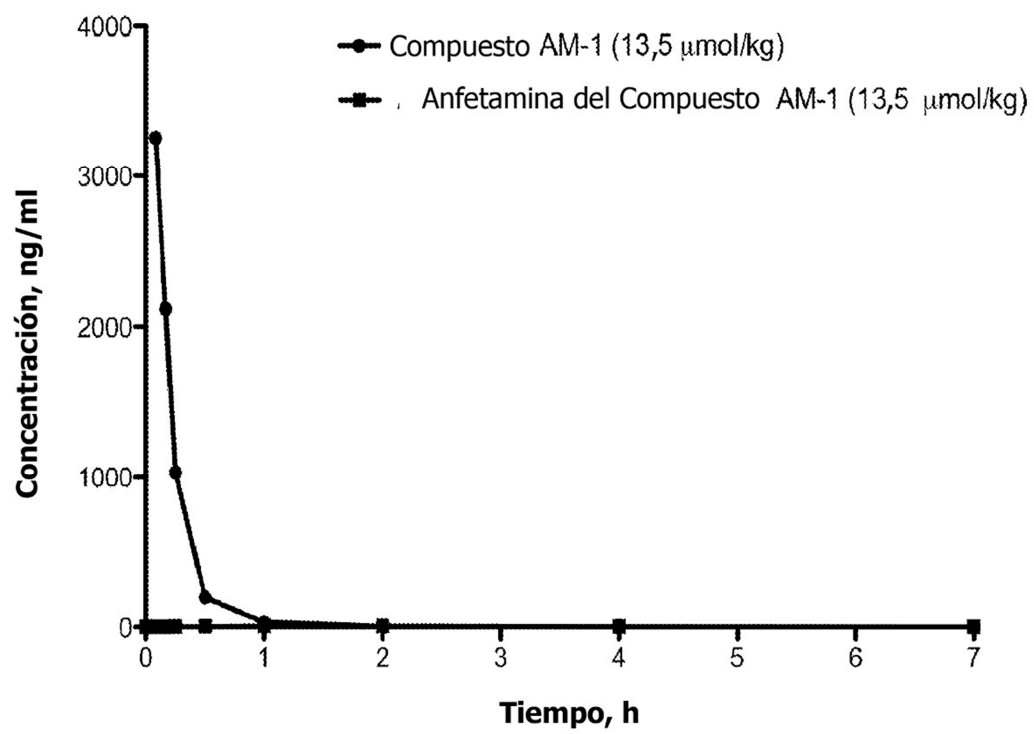
Figura 6

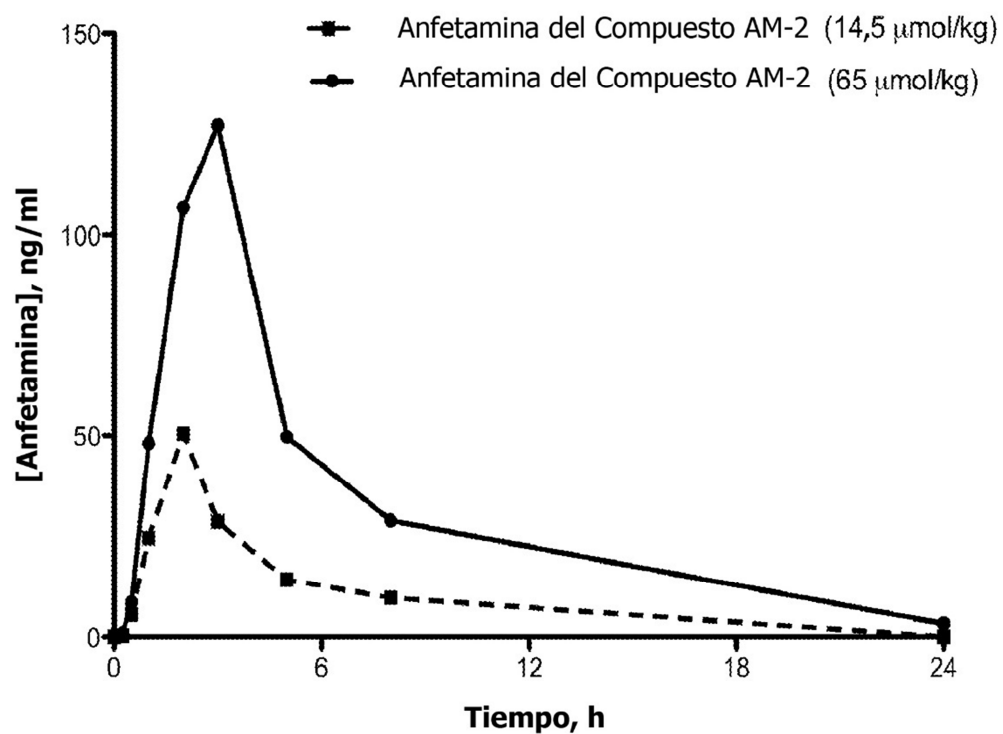
Figura 7(a)

Figura 7(b)

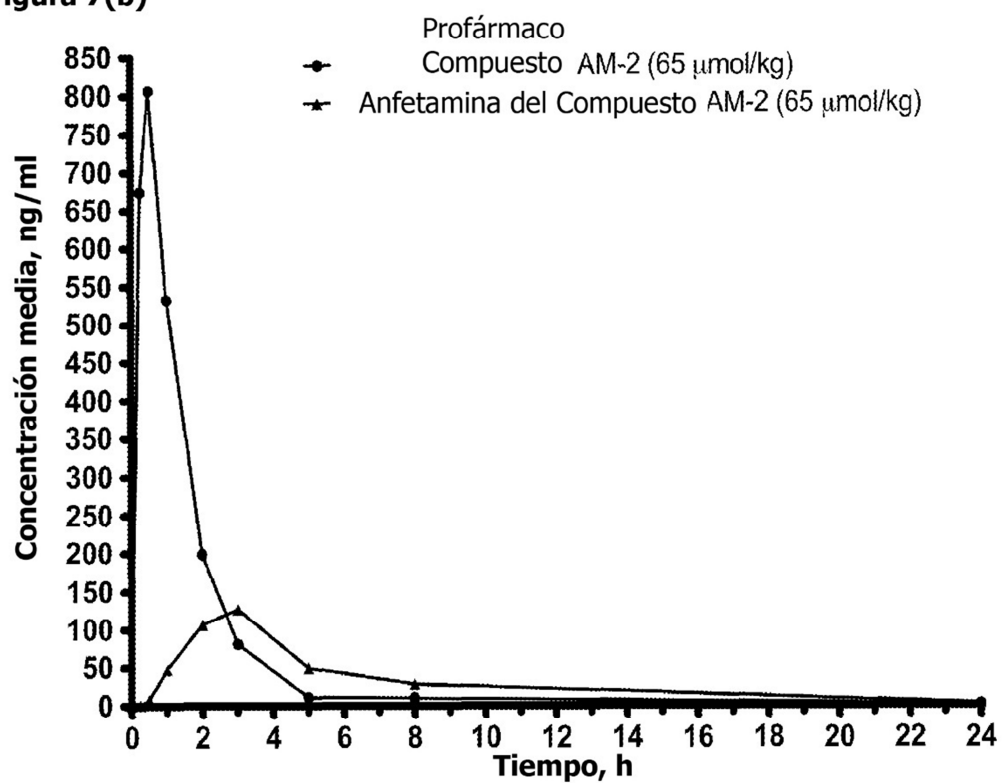


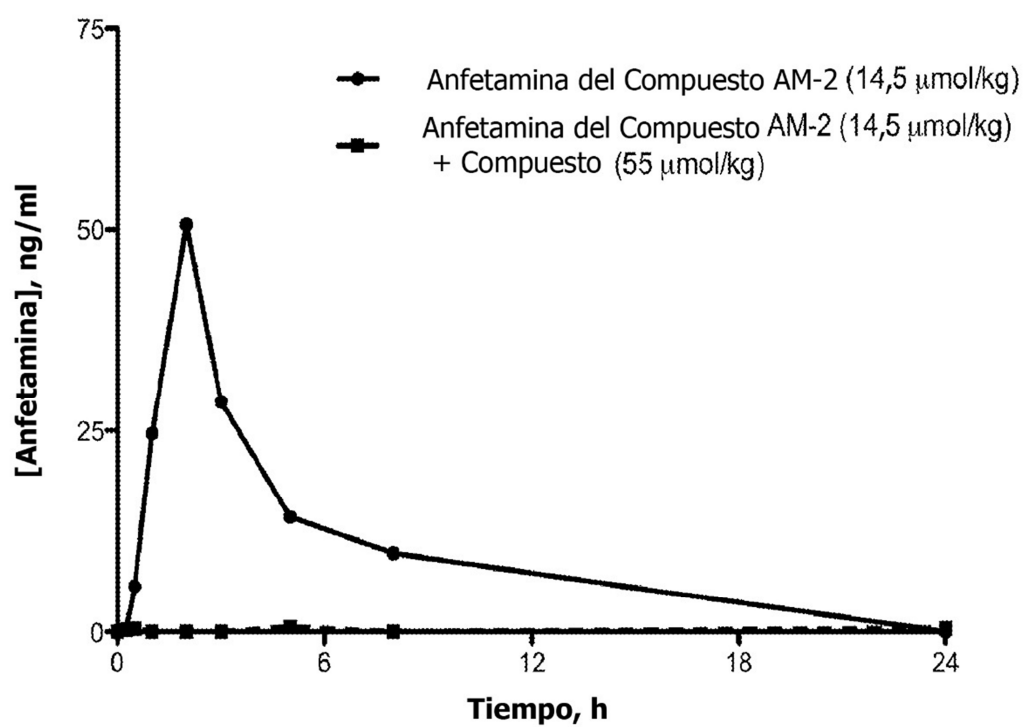
Figura 8

Figura 9

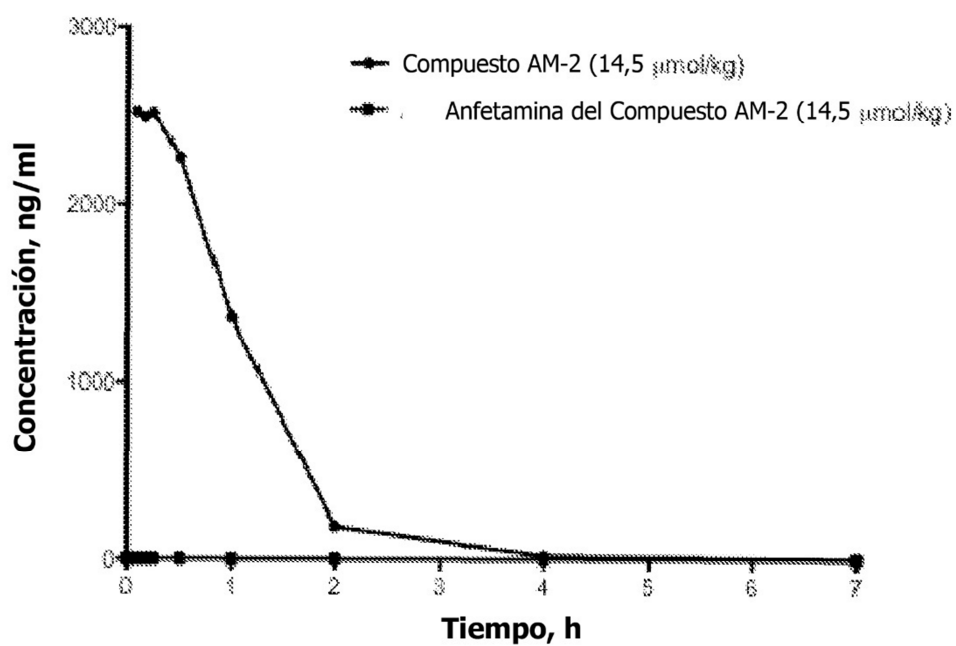


Figura 10

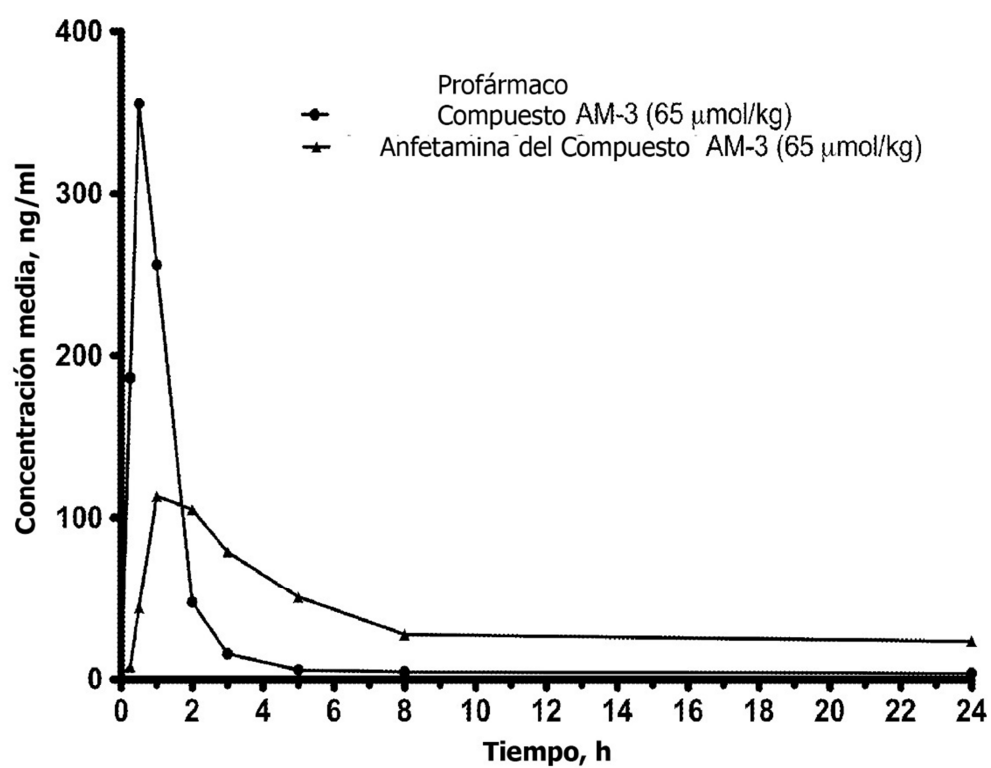


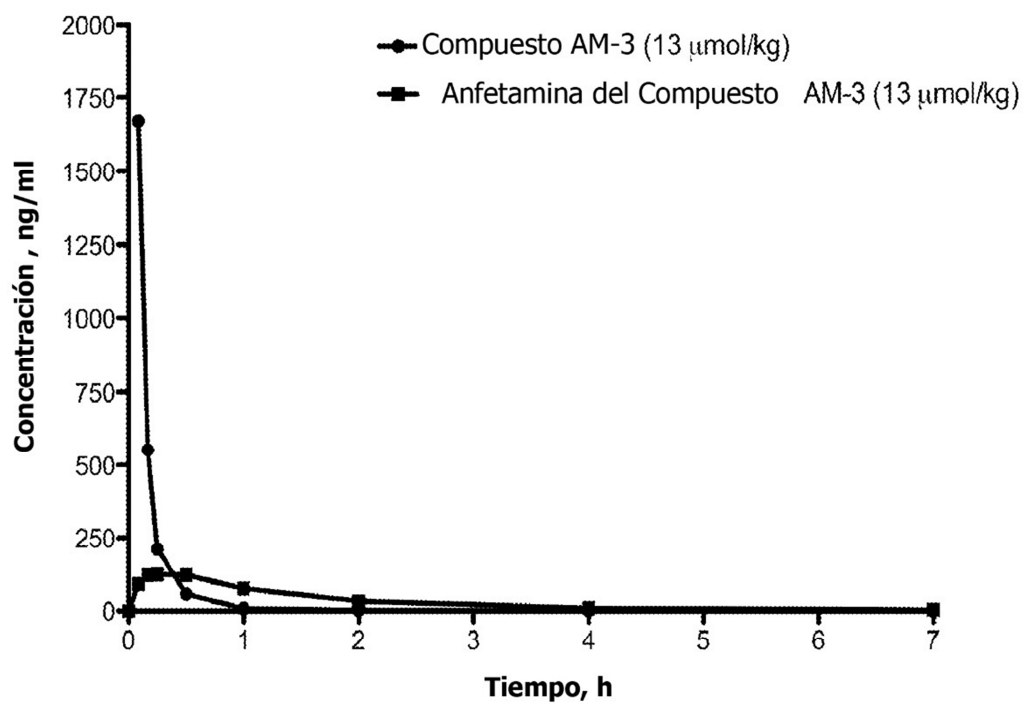
Figura 11

Figura 12

- AMP del Compuesto AM-1 (1,6 $\mu\text{mol/kg}$)
- ▲ AMP del Compuesto AM-1 (1,6 $\mu\text{mol/kg}$) + Compuesto 109 (0,19 $\mu\text{mol/kg}$)
- ◆ AMP del Compuesto AM-1 (1,6 $\mu\text{mol/kg}$) + Compuesto 109 (0,46 $\mu\text{mol/kg}$)
- ◆ AMP del Compuesto AM-1 (1,6 $\mu\text{mol/kg}$) + Compuesto 109 (0,93 $\mu\text{mol/kg}$)

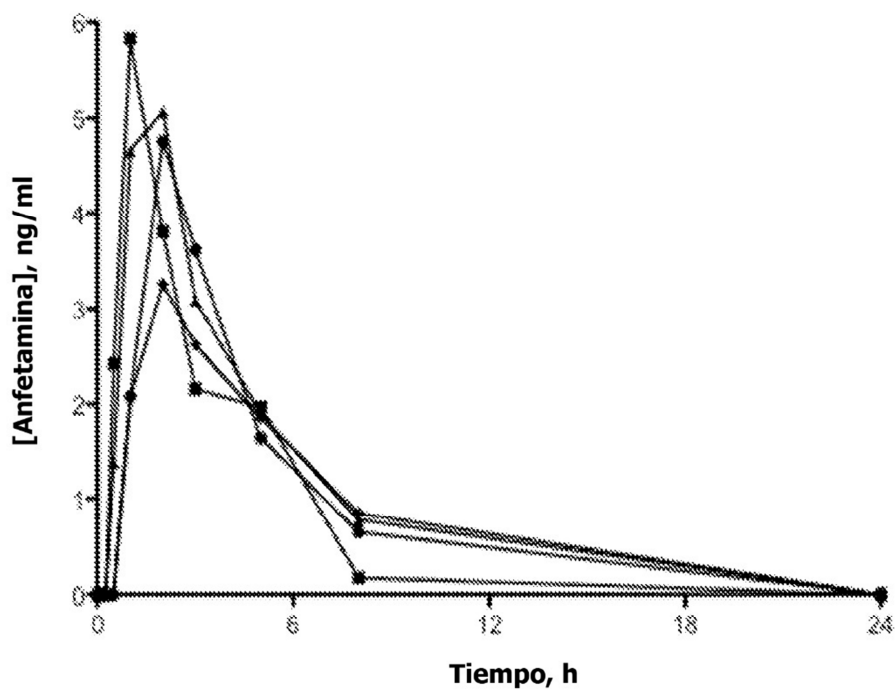


Figura 13A

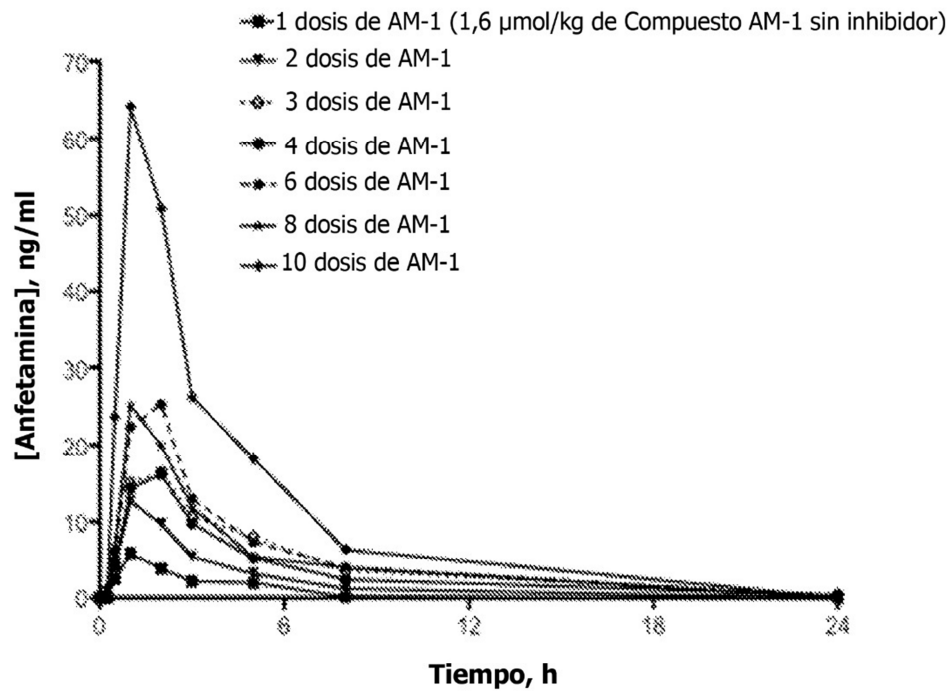


Figura 13B

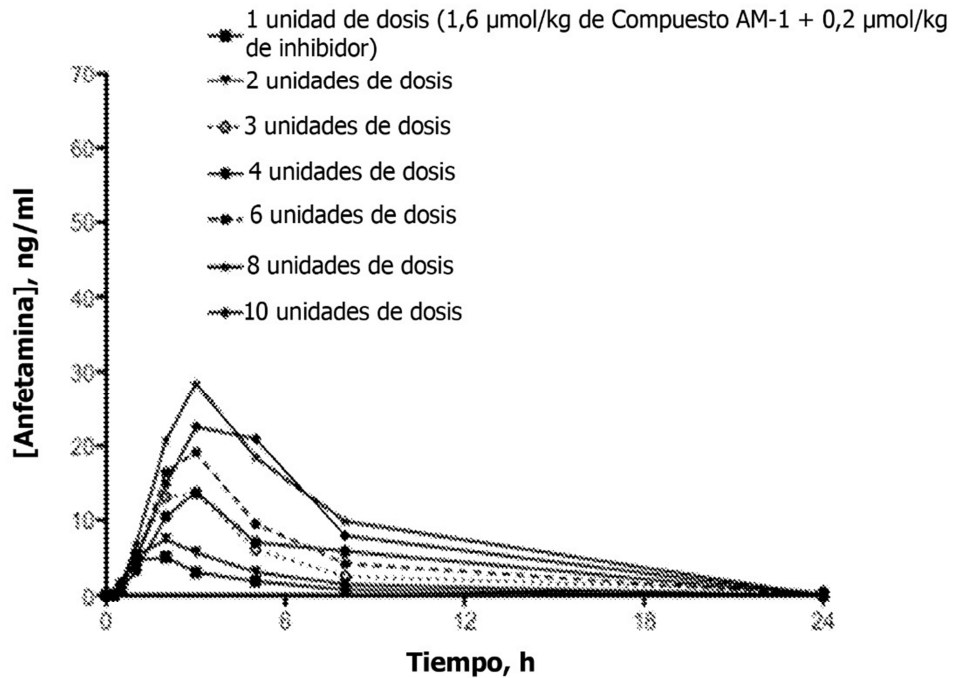


Figura 14

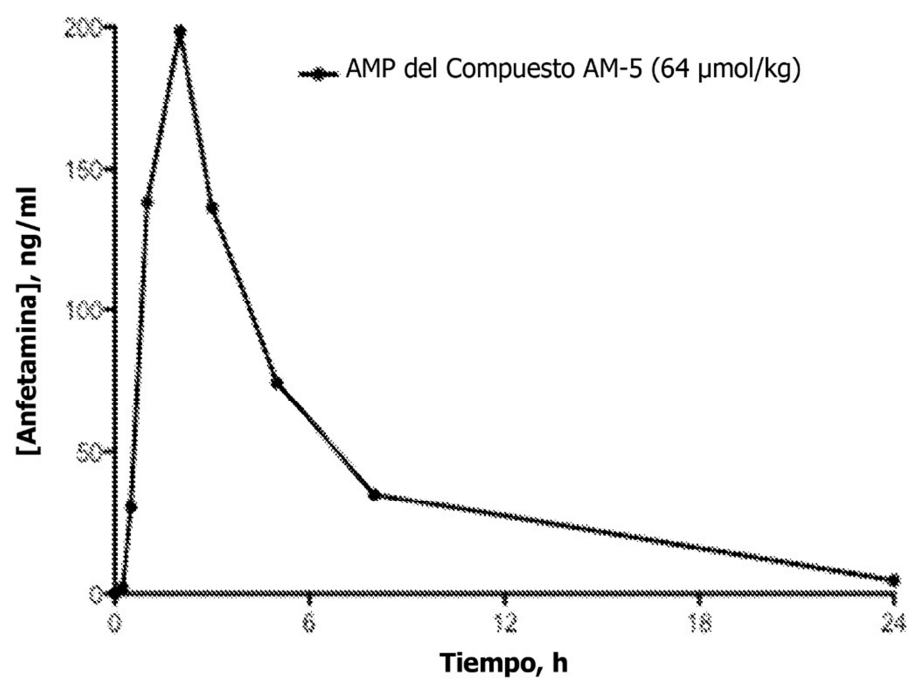


Figura 15

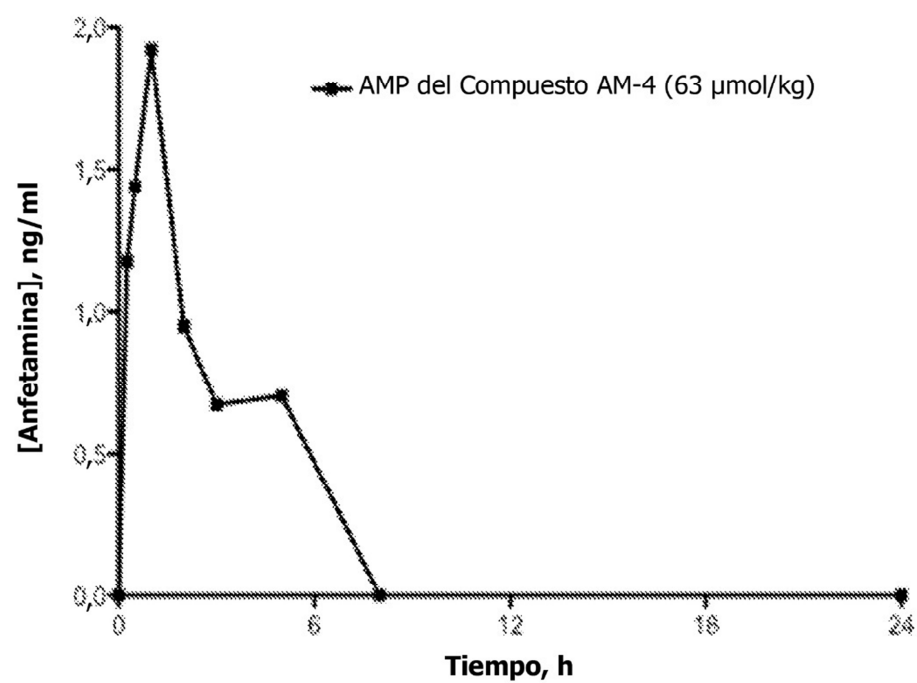


Figura 16