

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 969 792**

(51) Int. Cl.:

A61K 47/50 (2007.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/82 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.11.2016 PCT/US2016/062400**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **26.05.2017 WO17087594**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.11.2016 E 16867091 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023 EP 3377111**

(54) Título: **Profármacos de amina de compuestos farmacéuticos**

(30) Prioridad:

19.11.2015 US 201562257533 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

(73) Titular/es:

BIOHAVEN THERAPEUTICS LTD. (100.0%)
215 Church Street
New Haven, CT 06510, US

(72) Inventor/es:

MARFAT, ANTHONY

(74) Agente/Representante:

FERNÁNDEZ POU, Felipe

ES 2 969 792 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

Profármacos de amina de compuestos farmacéuticos

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a profármacos de amina y métodos de síntesis de estos. El profármaco de amina comprende una molécula de fármaco y al menos una o más porciones apéndice del profármaco. El método de síntesis de este comprende una etapa de acoplar la molécula del fármaco y al menos una o más porciones apéndice del profármaco.

10 Antecedentes

15 El descubrimiento de nuevos profármacos ha sido una parte integral en la industria farmacéutica actual. Un profármaco es una forma alternativa de un fármaco y se usa en lugar de mejorar las propiedades absorbidas, distribuidas, metabolizadas y excretadas (ADME) del fármaco. El profármaco se administra en una forma inactiva o menos activa, y subsecuentemente se convierte en su fármaco activo a través de un proceso metabólico normal, tal como hidrólisis u otras reacciones químicas, en un sujeto.

20 Entre los productos de profármacos disponibles comercialmente, se han introducido con éxito en el mercado profármacos de amina tales como capecitabina (Xeloda), docarpamina, prulifloxacina, gabapentina enacabril y altrofloxacina. Los profármacos de aminas primarias o secundarias se han producido sustancialmente y además se han producido profármacos adicionales de amina terciaria o amina cuaternaria y se avanza también en el desarrollo clínico. (Prodrugs of Amines, Ana L. Simplicio y otros, Molecules, 2008,13 519-547; Prodrugs of Amines, Jeffrey Krise y otros, Prodrugs, Challenges and Rewards Parte 1 y Parte 2, Springer Nueva York, 2007; Drug Synthesis II, presentación de Tapio Nevalainen, Universidad de Finlandia Oriental, 2012).

25 Como tal, otros profármacos de amina son candidatos potenciales para el desarrollo de fármacos.

30 El documento US 2015/111932 A1 se refiere a composiciones y métodos para el tratamiento de trastornos neurológicos degenerativos.

35 El documento US 2003/216469 A1 se refiere a derivados de aminoácidos cíclicos que son útiles como agentes farmacéuticamente activos. Los compuestos pueden usarse para tratar una variedad de afecciones neurológicas, por ejemplo, epilepsia o dolor.

40 Alexander J y otros Journal of Medical Chemistry, Vol. 31, núm. 2, 1, 1988, páginas 318-322, se refiere a (acioloxi)carbamatos de alquilo del tipo $R_1R_2N-CO-O-CHR_2-OCO-R_4$ como nuevos profármacos biorreversibles para aminas primarias y secundarias.

45 Safadi M y otros, Pharmaceutical Research, vol. 10, núm. 9, de septiembre de 1992, páginas 1350-1355 se refieren a carbonatos y carbamatos de fosforiloximetilo del tipo $R_1R_2X-CO-O-CH_2-O-PO_3^{2-}$ como profármacos plegables solubles en agua potencialmente novedosos para alcoholes y aminas.

50 El documento WO 2009/149436 A1 se refiere a compuestos aminotiazol sustituidos con amino, que son profármacos de compuestos útiles como inhibidores de la replicación viral.

55 El documento WO 2013/138753 A1 se refiere a profármacos de riluzol útiles para el tratamiento de cánceres que incluyen melanoma, cáncer de mama, cáncer de cerebro y cáncer de próstata a través de la liberación de riluzol.

60 El documento WO 2004/045601 A1 se refiere a profármacos de norketamina y ketamina/norketamina y métodos de su uso como analgésicos.

65 El documento WO 2007/022073 A2 se refiere a los derivados de 2'-C-metil nucleósido 5'-monofosfato y 4'-C-metil nucleósido 5'-monofosfato y sus usos para el tratamiento de la infección viral de la hepatitis C.

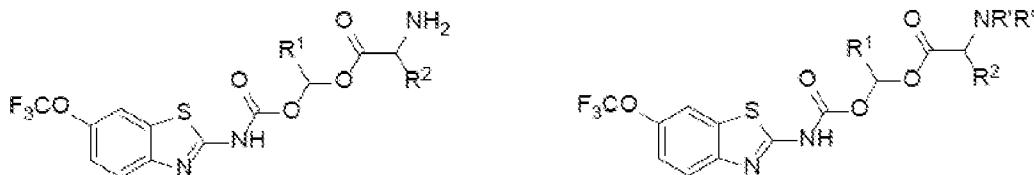
Holger Stark y otros, Bioorganic & Medicinal Chemistry, enero de 2001, páginas 191-198 describen cinco tipos de profármacos del potente y selectivo agonista del receptor de histamina H₃, (R)-α-metilhistamina.

70 El documento WO 2006/060110 A2 se refiere a un proceso para la preparación de sales fosfónicas de {3-[2(R)-[(1R)-I-[3,5-bis(trifluorometil)fenil]etoxi]-3(S)-(4-fluorofenil)-morfolin-4-il]metil}-5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]-triazol-1-il} y farmacéuticamente aceptables de este.

75 Resumen de la invención

80 La presente invención proporciona un profármaco de amina y métodos de síntesis de este, es decir:

(1) un profármaco de riluzol que tiene una estructura seleccionada de:

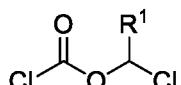


en donde:

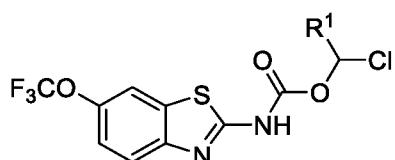
R¹ es H;

R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que está sustituido o no sustituido; y R' o R'' son alquilo cíclico o acíclico; y

(2) un método para sintetizar un profármaco de riluzol, que comprende una etapa de hacer reaccionar riluzol con

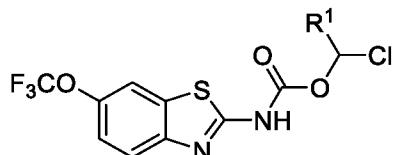


para producir

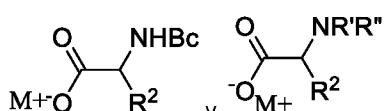


en donde R¹ es H, y

que comprende además una etapa de hacer reaccionar



con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



en donde:

R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que está sustituido o no sustituido;

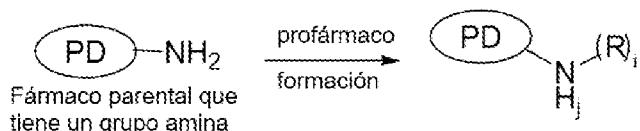
Bc es un grupo protector;

M es Na, K, Li, Mg, Ca, Ag o Zn; y

R' o R'' son alquilo cíclico o acíclico.

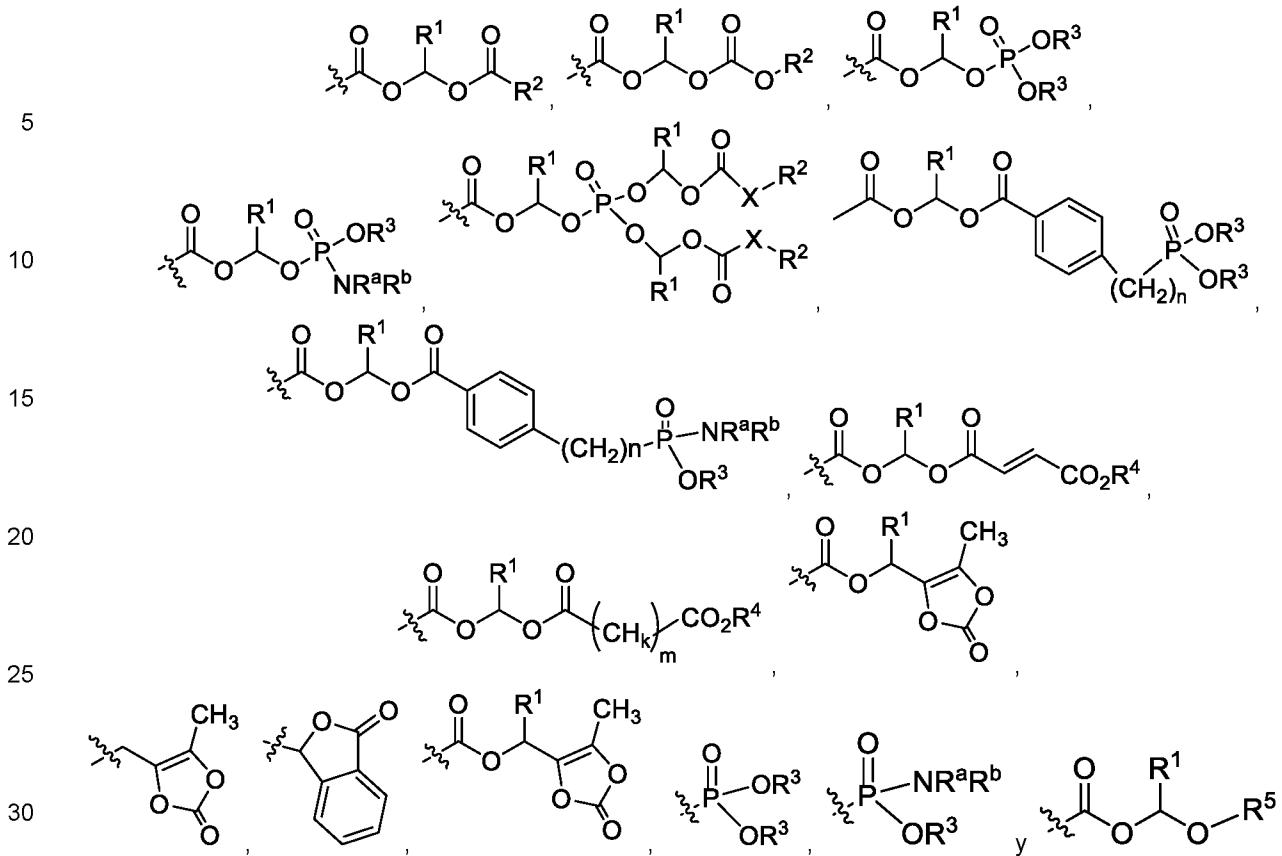
La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

En la presente descripción se describen además profármacos que comprenden una molécula de fármaco y al menos una o más porciones apéndice del profármaco. Los profármacos pueden formarse como:



En particular, la porción apéndice del profármaco puede acoplarse a la amina de la molécula del fármaco. En este profármaco, i puede ser 1 o 2 y j puede ser 0 o 1. Por ejemplo, i es 1 y j es 1; o i es 2 y j es 0.

La porción apéndice del profármaco puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en:



donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈;

R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido;

R^3 puede ser H, metal, R^{22} o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida.

R^4 puede ser H, metal, sal de amonio o alquilo;

R⁵ puede ser un aminoácido natural sustituido o no sustituido;

R^a o R^b pueden ser H, alquilo o arilo; o NR^a o NR^b pueden ser un aminoácido:

X puede ser C u O;

k puede ser 1 o 2, m puede ser 2-22, o $(CH_k)_m$ puede ser hidrocarburo saturado, insaturado o coniugado;

n puede ser 0 – 2; y

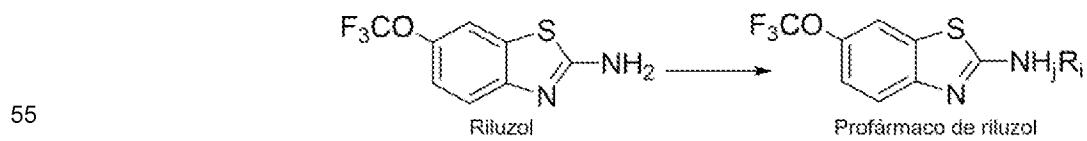
el metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

La molécula del fármaco puede ser riluzol.

45

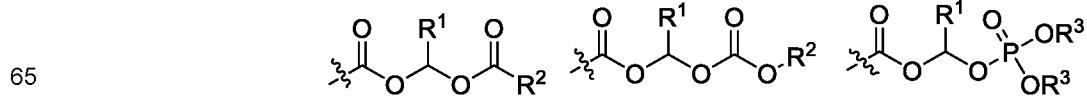
En la presente descripción se describe un método para preparar un profármaco.

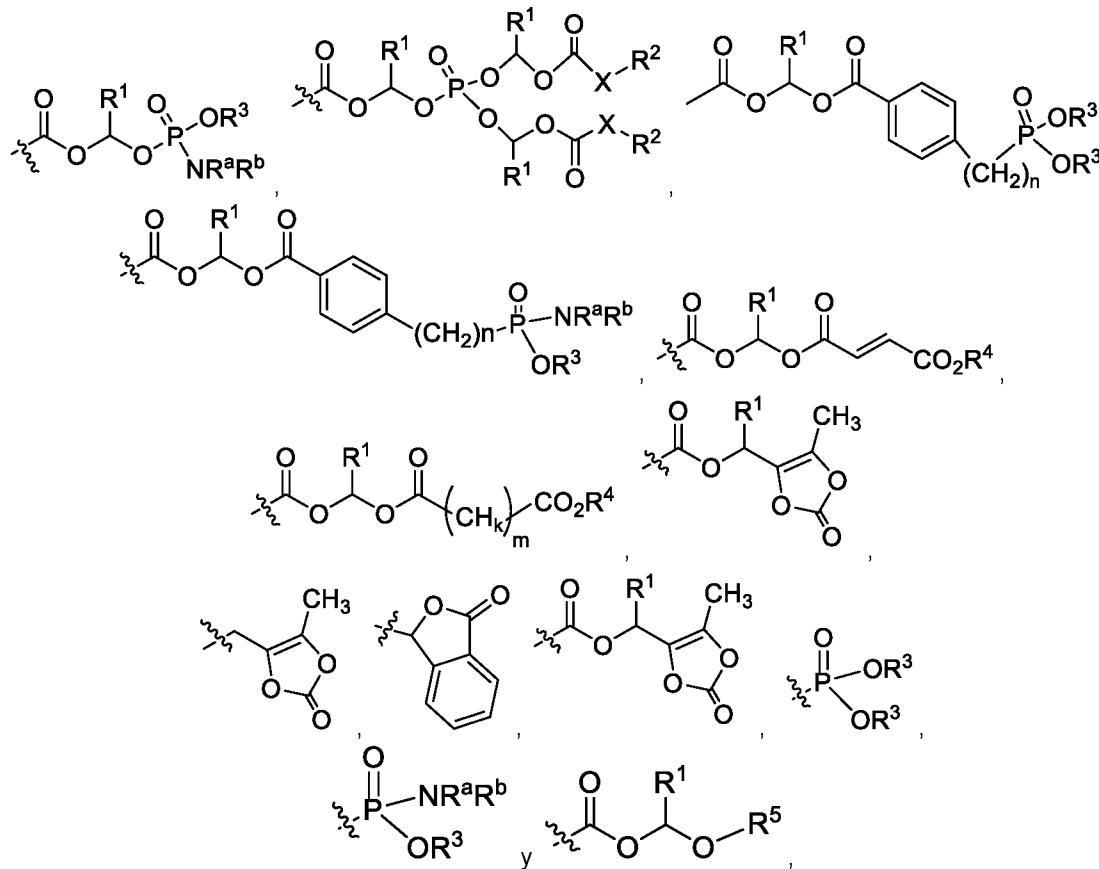
En la presente descripción se describen métodos para preparar un profármaco de riluzol. Los métodos comprenden una etapa de acoplar una o más porciones apéndice del profármaco a una molécula de riluzol como se describe más abajo.



En particular, la porción apéndice del profármaco puede acoplarse a la amina de la molécula de riluzol donde i puede ser 1 o 2 y j puede ser 0 o 1. Por ejemplo, i es 1 y j es 1; o i es 2 y j es 0.

La porción apéndice del profármaco puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste en:





donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈;

R_2 puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido;

R^3 puede ser H, metal, R^2 o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida;

R^4 puede ser H, metal, sal de amonio o alquilo;

R⁵ puede ser un aminoácido natural sustituido o no sustituido;

R^a o R^b pueden ser H, alquilo o arilo; o NR^a o NR^b pueden ser un aminoácido;

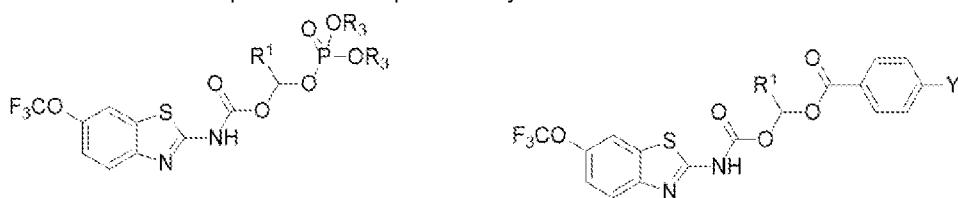
X puede ser C u O;

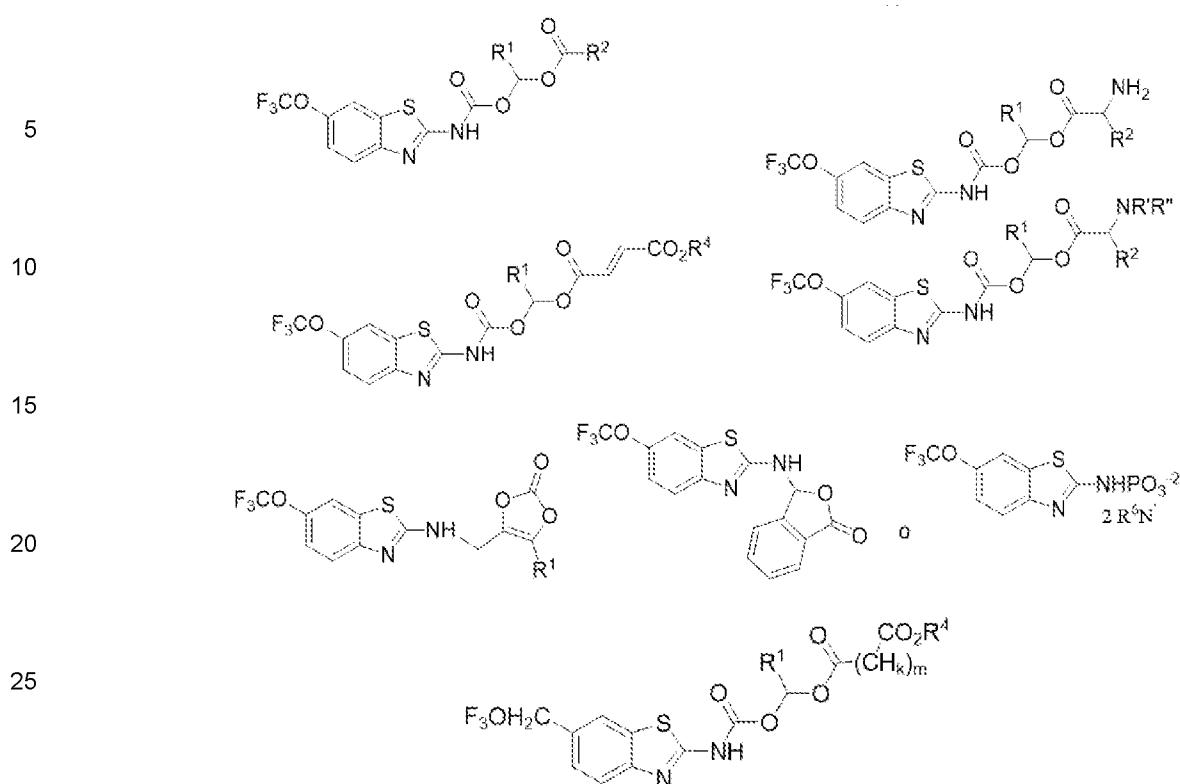
k puede ser 1 o 2, m puede ser 2-22, o $(CH_k)_m$ puede ser hidrocarburo saturado, insaturado o conjugado;

n puede ser 0 – 2; y

el metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

45 Los profármacos de riluzol de esta presente descripción incluyen:





30 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o halo alquilo, que pueden estar sustituido o no sustituido; R³ puede ser H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; R⁴ puede ser H, metal, sal de amonio, o alquilo; R⁶ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o halo alquilo; N' puede ser una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida, o sales metálicas; y Y puede ser PO₃H, CH₂PO₂H o sales de estos. En particular, el metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

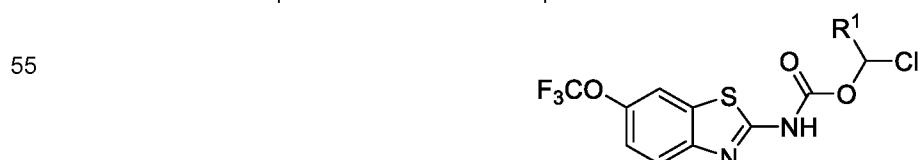
35 En la presente descripción se describen métodos para sintetizar un profármaco de riluzol, en donde los métodos comprenden una etapa de hacer reaccionar riluzol con



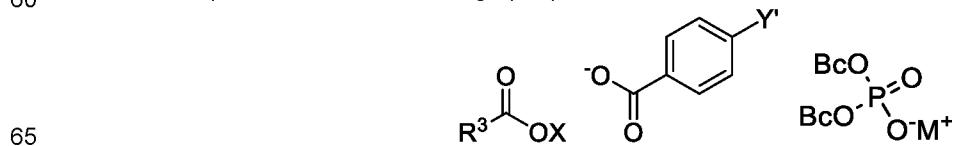
45 para producir

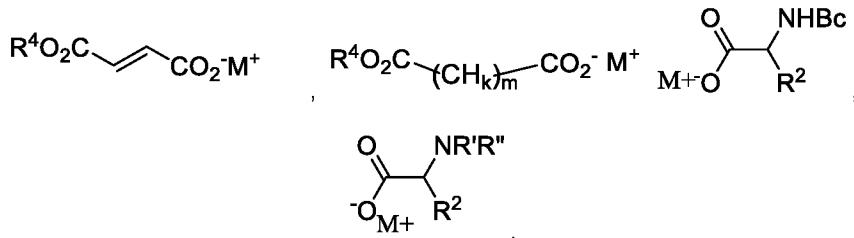


55 Los métodos comprenden además una etapa de hacer reaccionar



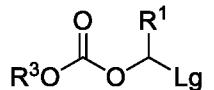
65 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





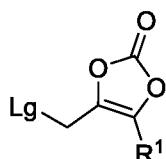
donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; R⁴ puede ser H, metal, sal de amonio o alquilo; k puede ser 1 o 2, m puede ser 2-22, o (CH_k)_m puede ser hidrocarburo saturado, insaturado o conjugado; Bc puede ser un grupo protector; Y' puede ser H, PO₃Bc₂, CH₂PO₂Bc, MPO₃Bc o sales de estos, o N(R_a)₄⁺, donde Ra es H o alquilo; M puede ser un metal tal como Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn; y R' o R" pueden ser alquilo cíclico o acíclico.

20 En la presente descripción se describe además un método para sintetizar un profármaco de riluzol que comprende una etapa de hacer reaccionar un riluzol con CO_2 , Cs_2CO_3 y hacer reaccionar el compuesto resultante con



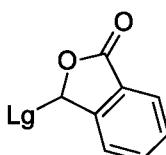
en donde La es un grupo saliente.

En la presente descripción se describe además un método para sintetizar un profármaco de riluzol que comprende una etapa de hacer reaccionar riluzol con



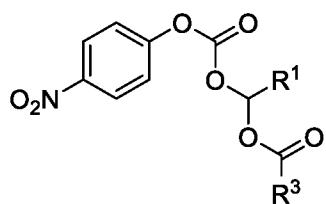
en donde La es un grupo saliente y donde R¹ puede ser H o alquilo C₁-C₈.

En la presente descripción se describe además un método para sintetizar un profármaco de riluzol que comprende una etapa de hacer reaccionar un riluzol con



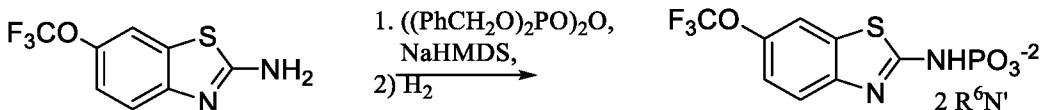
en donde \mathcal{I} es un grupo saliente

En la presente descripción se describe además un método para sintetizar un profármaco de riluzol, que comprende una etapa de hacer reaccionar riluzol con



en donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R³ puede ser H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida.

Aún en la presente descripción se describe además un método para sintetizar un profármaco de riluzol que comprende una etapa de hacer reaccionar riluzol con $((\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{PO})_2\text{O}$ y bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS) y subsecuentemente hacer reaccionar el compuesto resultante con hidrógeno:



5

donde R⁶ puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo; y N' puede ser una amina primaria, secundaria y terciaria que puede estar sustituida o no sustituida, o sales metálicas.

10 Descripción detallada de la invención

La siguiente es una descripción detallada proporcionada para ayudar a los expertos en la técnica a practicar la presente invención. A menos que se defina de cualquier otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta descripción. La terminología usada en la descripción es solamente para describir modalidades particulares y no pretende ser limitante.

20 Los siguientes términos se usan para describir la presente invención. En los casos en los que un término no se define específicamente en la presente descripción, a ese término se les otorga un significado reconocido en la técnica por los expertos en la técnica que aplican ese término en contexto para su uso en describir la presente invención.

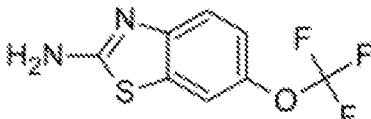
25 Como se usa en la descripción de la invención y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" se usan indistintamente y pretenden incluir las formas plurales también y caer dentro de cada significado, a menos que el contexto lo indique claramente de cualquier otra manera. Además, como se usa en la presente descripción, "y/o" se refiere a y abarca cualquiera y todas las combinaciones posibles de uno o más de los elementos enumerados, así como también la falta de combinaciones cuando se interpreta en la alternativa ("o"). Las formas de palabras singulares pretenden incluir formas de palabras plurales e igualmente se usan indistintamente en la presente descripción cuando sea apropiado y caen dentro de cada significado, a menos que se indique expresamente de cualquier otra manera.

30 El término "profármaco", como se usa en la presente descripción, es un precursor de un fármaco que puede administrarse en una forma alterada o menos activa. El profármaco puede convertirse en la forma activa del fármaco en ambientes fisiológicos mediante hidrólisis u otras vías metabólicas. El profármaco puede proporcionar características fisicoquímicas o fisiológicas mejoradas para potenciar los efectos terapéuticos del fármaco.

35 El término "porción apéndice del profármaco" como se usa en la presente descripción, se refiere a un grupo químico o porción unida covalente o no covalentemente a una molécula de fármaco, lo que produce de esta manera una forma de profármaco del fármaco. La porción apéndice del profármaco puede no alterar el núcleo farmacocinético o las propiedades de las moléculas del fármaco mediante reordenamiento intramolecular o escisión. En determinadas modalidades, pueden unirse múltiples porciones apéndice del profármaco a la molécula del fármaco, sin limitación. Adicionalmente, la porción apéndice del profármaco puede acoplar una o más de las moléculas del fármaco, sin limitación.

45 El término "riluzol", como se usa en la presente descripción, se refiere a un fármaco, 6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina, que se usa generalmente para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ALS). Está disponible además en el mercado como RILUTEK®.

50



6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina

55 Como se usa en la presente descripción, el término "grupo saliente" o "LG", como se usa en la presente descripción, se refiere a cualquier grupo que se separa en el curso de una reacción química que involucra al grupo e incluye, pero no se limita a, grupos de halógeno, brosilato, mesilato, tosilato, triflato, p-nitrobenzoato, fosfonato, por ejemplo.

60 Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" se refiere a un grupo de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada que contienen de 1 a 18 átomos de carbono (por ejemplo, C₁-C₁₈, inclusive; y cualquier subintervalo de estos). El término "alquilo inferior" se refiere a una cadena de alquilo C₁-C₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo (n-, sec-, terc-), y pivaloilo. Los grupos alquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes.

65 El término "cicloalquilo" denota un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático de 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos

incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo unidos al grupo cíclico o grupos espirobicílicos, por ejemplo, espiro(4,4)non-2-ilo.

Como se usa en la presente descripción, el término "halógeno" o "haluro" significa -F, -Cl, -Br o -I.

- 5 Como se usa en la presente descripción, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo en el que uno o más (que incluye todos) los radicales de hidrógeno se reemplazan por un grupo halo, en donde cada grupo halo se selecciona independientemente de -F, -Cl, -Br, y -I. El término "halometilo" significa un metilo en el que uno a tres radicales de hidrógeno se han reemplazado por un grupo halo. Los grupos haloalquilo representativos incluyen trifluorometilo, difluorometilo, bromometilo, 1,2-dicloroetilo, 4-yodobutilo, 2-fluoropentilo y similares. El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno se reemplazan por un grupo halo (por ejemplo, trifluorometilo, pentafluoroetilo). En determinadas modalidades, el haloalquilo puede ser un alquilo activado.
- 10 15 El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos de 3-8 miembros o de anillos bicíclicos de 7-14 miembros de hidrocarburos que tiene al menos un anillo no aromático. Los grupos cicloalquilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una modalidad, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo cicloalquilo pueden sustituirse por un sustituyente. Los ejemplos representativos del grupo cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclobutilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos aromáticos monocíclico, bicíclico o tricíclico de hidrocarburos. Los grupos arilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una modalidad, 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de cada anillo de un grupo arilo pueden sustituirse por un sustituyente. Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fluorenilo, indenilo, azulenilo y similares.
- 25 30 35 40 45 50 55 60 65 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos aromáticos que tiene 1-4 heteroátomos de anillo si es monocíclico, 1-6 heteroátomos si es bicíclico, o 1-9 heteroátomos si es tricíclico, dichos heteroátomos se seleccionan de O, N o S, y los átomos de anillo restantes son carbono (con átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique de otra forma). Los grupos heteroarilo pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes. En una modalidad, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden sustituirse por un sustituyente. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzo[1,4]dioxinilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolil tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, benzoxazolilo, benzofurilo, indolizinilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiodiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, tetrahidroindolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2,3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 3H-tiazolo [2,3-c][1,2,4]tiodiazolilo, imidazo[1,2-d]-1,2,4-tiodiazolilo, imidazo[2,1-b]-1,3,4-tiodiazolilo, 1H,2H-furo [3,4-d]-1,2,3-tiodiazolilo, 1H-pirazolo [5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c]isoxazolilo, 1H,3H-pirrolo[1,2-c]oxazolilo, pirrolo[2,1b]oxazolilo, y similares.
- 40 45 50 55 60 65 Como se usa en la presente descripción, el término "sustituyente" o "sustituido" significa que un radical de hidrógeno en un compuesto o grupo (tal como, por ejemplo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenos, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarylquilo, cicloalquilo, ciclilo, heterocicloalquilo o heterociclico) se reemplaza con cualquier grupo deseado que sustancialmente no afecte negativamente la estabilidad del compuesto. En una modalidad, los sustituyentes deseados son aquellos que no afectan negativamente la actividad de un compuesto. El término "sustituido" se refiere a uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplaza un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes incluyen, pero sin limitarse a, halógeno (F, Cl, Br, o I), hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, dialquilamino, diarilamino, ciano, nitro, mercapto, oxo (es decir, carbonilo), tio, imino, formilo, carbamido, carbamilo, carboxilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, alquilo, alquenilo, alcoxi, mercaptoalcoxi, arilo, heteroarilo, ciclilo, heterociclico, en donde alquilo, alquenilo, alquiloxy, arilo, heteroarilo, ciclilo, y heterociclico se sustituyen opcionalmente con alquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, hidroxilo, amino, mercapto, ciano, nitro, oxo (=O), tioxo (=S), o imino (=NR), en donde R es como se define en la presente descripción. Los sustituyentes de cualquier grupo (como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarylquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, y heterocicloalquenilo) puede estar en cualquier átomo de ese grupo, en donde cualquier grupo que puede sustituirse (tal como, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarylquilo, cicloalquilo, ciclilo, heterocicloalquilo, y heterociclico) pueden sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes (que pueden ser iguales o diferentes), cada uno reemplaza un átomo de hidrógeno. Los ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero sin limitarse a alquilo, alquenilo, alquinilo, ciclilo, cicloalquilo, heterocicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno, haloalquilo, ciano, nitro, alcoxi, ariloxi, hidroxilo, hidroxilalquilo, oxo (es decir, carbonilo), carboxilo, formilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, alcoxcarbonilo, alquilcarboniloxi, ariloxicarbonilo, heteroariloxi, heteroariloxicarbonilo, tio, mercapto, mercaptoalquilo, arilsulfonilo, amino, aminoalquilo, dialquilamino, alquilcarbonilamino, alquilaminocarbonilo, o alcoxcarbonilamino; alquilamino, arilamino, diarilamino, alquilcarbonilo, o arilo sustituido con arilamino; arilalquilamino, aralquilaminocarbonilo, amido, alquilaminosulfonilo, arilaminosulfonilo, dialquilaminosulfonilo, alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, imino, carbamido, carbamilo, tioureido, tiocianato, sulfoamido, sulfonilalquilo, sulfonilarilo, o mercaptoalcoxi.

Los sustituyentes adecuados adicionales en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroalquilo, cicloalquilo, ciclico, heterocicloalquilo, y heterociclico incluyen, sin limitación halógeno, CN, NO₂, OR¹⁵, SR¹⁵, S(O)₂O¹⁵, NR¹⁵R¹⁶, perfluoroalquilo C₁-C₂, perfluoroalcoxi C₁-C₂, 1,2-metilendioxi, (=O), (=S), (=NR¹⁵), C(O)OR¹⁵, C(O)NR¹⁵R¹⁶, OC(O)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(O)NR¹⁵R¹⁶, C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵C(NR¹⁶)NR¹⁵R¹⁶, S(O)₂NR¹⁵R¹⁶, R¹⁷, C(O)H, C(O)R¹⁷, NR¹⁵C(O)R¹⁷, Si(R¹⁵)₃, OSi(R¹⁵)₃, Si(OH)₂R¹⁵, P(O)(OR¹⁵)₂, S(O)R¹⁷, o S(O)₂R¹⁷. Cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con cicloalquilo, arilo, heterociclico, arilo o heteroarilo. Cada R¹⁶ es independientemente hidrógeno, cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclico, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclico o heteroarilo. Cada R¹⁷ es independientemente cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclico, heteroarilo, alquilo C₁-C₄ o alquilo C₁-C₄ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclico o heteroarilo. Cada cicloalquilo C₃-C₆, arilo, heterociclico, heteroarilo y alquilo C₁-C₄ en cada R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ puede sustituirse opcionalmente con halógeno, CN, alquilo C₁-C₄, OH, alcoxi C₁-C₄, COOH, alquilo C(O)OC₁-C₄, NH₂, alquilamino C₁-C₄ o dialquilamino C₁-C₄.

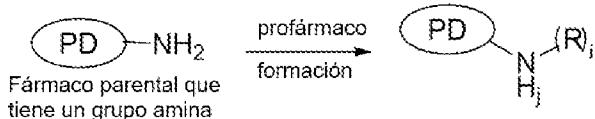
La mención de un listado de grupos químicos en cualquier definición de una variable en la presente descripción incluye definiciones de esa variable como cualquier grupo único o combinación de grupos enumerados. La mención de una modalidad para una variable en la presente descripción incluye esa modalidad como cualquier modalidad única o en combinación con cualquier otra modalidad o porciones de estas.

Los compuestos descritos en la presente invención están disponibles de fuentes comerciales o pueden sintetizarse mediante el uso de reactivos y técnicas conocidos en la técnica, que incluyen los delineados en la presente descripción. Las sustancias químicas usadas en las rutas sintéticas pueden incluir, por ejemplo, solventes, reactivos, catalizadores, y reactivos con grupos protectores y grupos de desprotección. Los métodos descritos anteriormente pueden incluir adicionalmente etapas, ya sea antes o después de las etapas descritas específicamente en la presente descripción, para añadir o eliminar grupos de protección adecuados para permitir finalmente la síntesis de los compuestos en la presente descripción. Adicionalmente, varias etapas sintéticas pueden realizarse en una secuencia u orden alternativo para dar los compuestos deseados. Las transformaciones químicas sintéticas y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); T.W. Greene y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3^{ra} Ed., John Wiley y Sons (1999); L. Fieser y M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1994); y L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley y Sons (1995) y sus posteriores ediciones.

Porción apéndice del fármaco

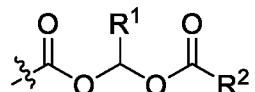
La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

En la presente descripción se describe un diseño novedoso de profármacos de amina. En particular, los profármacos pueden incluir una molécula de fármaco parental que tiene al menos un grupo amina y al menos una porción apéndice de profármaco unido a una amina de la molécula de fármaco parental.



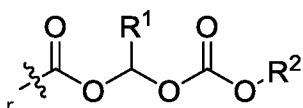
donde R es una porción apéndice del profármaco y donde i puede ser 1 o 2 y j puede ser 0 o 1. Por ejemplo, i es 1 y j es 1; o i es 2 y j es 0.

R puede ser



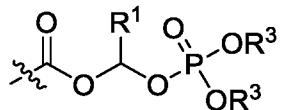
donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido.

R puede ser



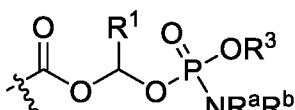
donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido.

R puede ser



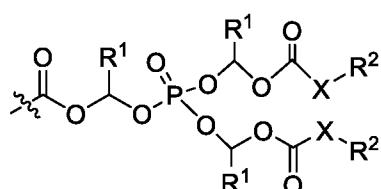
5 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R³ puede ser H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida. El metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

10 R puede ser



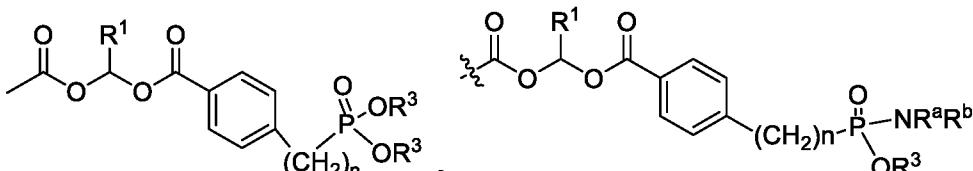
15 20 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R³ puede ser H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y R^a o R^b pueden ser H, alquilo o arilo, o NR^a o NR^b pueden ser un aminoácido. El metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn. Arilo, o NR^a o NR^b pueden ser un aminoácido. El metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

R puede ser



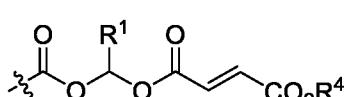
30 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y X puede ser C u O.

R puede ser



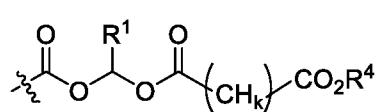
40 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² puede ser alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R³ puede ser H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y R^a o R^b pueden ser H, alquilo o arilo, o NR^a o NR^b pueden ser un aminoácido. n puede ser 0 - 2.

45 R puede ser



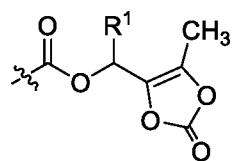
50 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R⁴ puede ser H, metal, sal de amonio o alquilo. En particular, el metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

R puede ser,



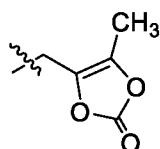
60 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R⁴ puede ser H, metal, sal de amonio, o alquilo; k puede ser 1 o 2, m puede ser 2-22, o (CH_k)_m puede ser hidrocarburo saturado, insaturado o conjugado. En particular, el metal puede ser Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

R puede ser

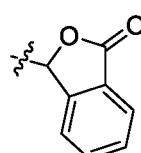


donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈.

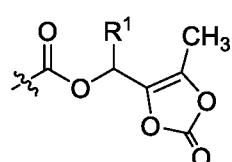
10 R puede ser



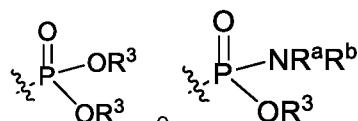
R puede ser



25 R puede ser

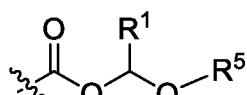


R puede ser



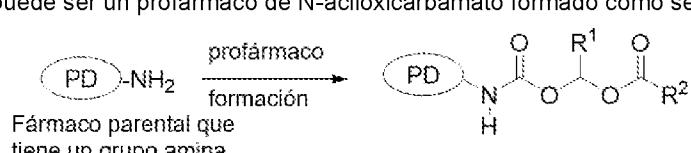
40 donde R³ puede ser H, metal, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o halo alquilo que puede estar sustituido o no sustituido, o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y R³ o R⁵ pueden ser H, alquilo o arilo, o NR³ o NR⁵ pueden ser un aminoácido.

R puede ser



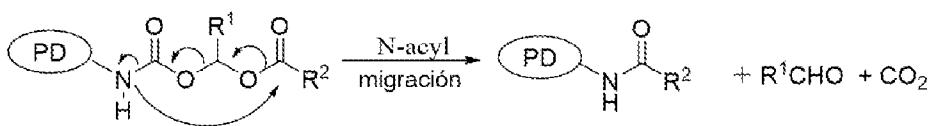
50 donde R¹ puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R⁵ puede ser un aminoácido natural sustituido o no sustituido. Por ejemplo, i puede ser 1 y j puede ser 1, o i puede ser 2 y j puede ser 0.

55 El profármaco de amina puede ser un profármaco de N-aciloxicarbamato formado como se muestra más abajo,



60 donde R¹ es H o CH₃; R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido.

65 Cuando la amina del profármaco es una amina primaria o secundaria, el propio profármaco de N-aciloxi carbamato puede convertirse además en un compuesto de N-acilo espontáneamente mediante migración intramolecular de O a N-acilo. Como se muestra en el esquema A, el compuesto de N-acilo puede liberarse como consecuencia y puede proporcionar esencialmente un compuesto de carbamato estable.



Esquema A

10 Los profármacos de amina descritos en la presente descripción pueden tener una estabilidad fisicoquímica mejorada, lo que proporciona de esta manera ventajas en aislamiento, cristalinidad, estabilidad en estado sólido, solubilidad, formulación y similares.

15 Los profármacos de amina descritos en la presente descripción pueden tener una estabilidad fisiológica mejorada cuando el sujeto toma e ingiere los profármacos. Por ejemplo, los fármacos de N-acilo carbamato pueden convertirse o liberarse en la forma del fármaco de manera más eficiente en el sujeto sin efecto adverso.

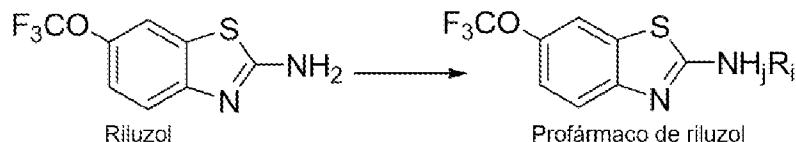
20 Los profármacos de amina descritos en la presente descripción pueden tener especificidad para una determinada reacción enzimática. Los profármacos pueden estar bajo la vía metabólica para liberar el fármaco activo mediante reacción enzimática o bioquímica.

25 Los profármacos de amina descritos en la presente descripción pueden proporcionar permeabilidad celular mejorada a una célula diana.

30 La porción apéndice del profármaco de amina descrito en la presente descripción puede proporcionar estabilidad fisicoquímica mejorada, estabilidad fisiológica mejorada o especificidad a enzimas particulares.

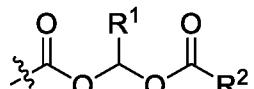
Profármacos de riluzol

35 En la presente descripción se describen profármacos de riluzol. El profármaco de riluzol puede incluir un riluzol y al menos uno o más de las porciones apéndice del profármaco unidos a una amina del riluzol en su amina aromática.



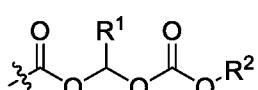
45 El riluzol puede acoplarse a uno o más de las porciones apéndice del profármaco (R) para formar profármacos de riluzol. i puede ser 1 o 2 y j puede ser 0 o 1. Por ejemplo, i puede ser 1 y j puede ser 1, o i puede ser 2 y j puede ser 0.

R puede ser



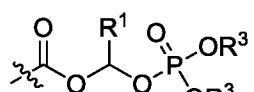
55 donde R1 puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C1-C8; R2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido.

R puede ser



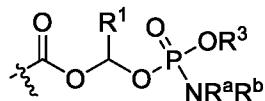
65 donde R1 es H, alquilo o particularmente alquilo C1-C8; y R2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido.

R puede ser



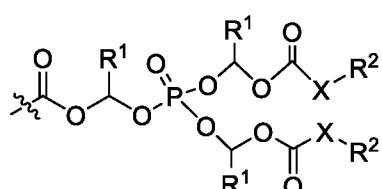
75 donde R1 es H, alquilo o particularmente alquilo C1-C8; R2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R3 es H, metal, R2 o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida.

5 R puede ser



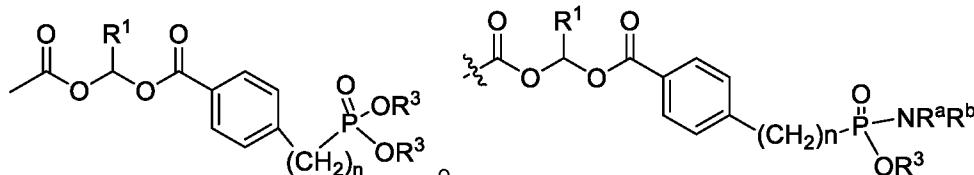
donde R^1 puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R^2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; R^3 es H, metal, R^2 o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y R^a o R^b es H, alquilo o arilo, o NR^a o NR^b es un aminoácido.

10 R puede ser



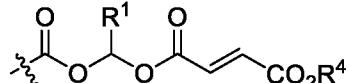
15 donde R^1 es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R^2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y X es C u O.

20 R puede ser



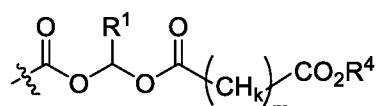
25 donde R^1 puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R^2 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; R^3 es H, metal, R^2 o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y R^a o R^b es H, alquilo o arilo, o NR^a o NR^b es un aminoácido.

30 R puede ser



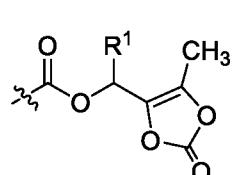
35 donde R^1 es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R^4 es H, metal, sal de amonio o alquilo. En particular, el metal es Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

40 R puede ser



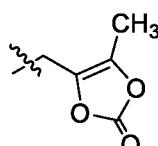
45 donde R^1 puede ser H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R^4 es H, metal, sal de amonio, o alquilo; k es 1 o 2, m es 2-22, o $(\text{CH}_k)_m$ es hidrocarburo saturado, insaturado o conjugado. En particular, el metal es Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

50 R puede ser



55 donde R^1 es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈.

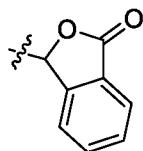
60 R puede ser



65

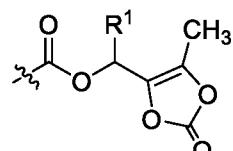
R puede ser

5



R puede ser

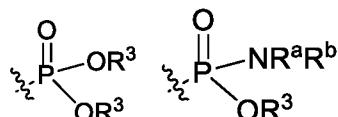
10



15

R puede ser

20

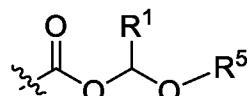


donde R³ es H, metal, alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo, o halo alquilo que puede estar sustituido o no sustituido, o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; R^a o R^b es H, alquilo o arilo, o NR^a

25 o NR^b pueden ser un aminoácido.

R puede ser

30



donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R⁵ es un aminoácido natural sustituido o no sustituido.

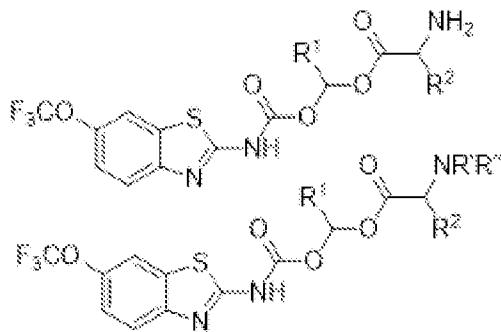
i puede ser 1 y j puede ser 1.

35

i puede ser 2 y j puede ser 0.

Los profármacos de riluzol ilustrativos de acuerdo con la presente invención es,

40



45

50

55 donde R¹ es H; R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R' o R'' son alquilo cíclico o acíclico.

Síntesis de profármacos de riluzol

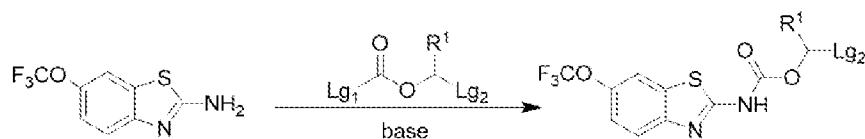
60

Los profármacos de riluzol pueden sintetizarse mediante la forma de intermediarios.

65 El riluzol puede activarse para producir un intermediario mediante reacción con el grupo metil carboxilo en condiciones básicas.

65

5

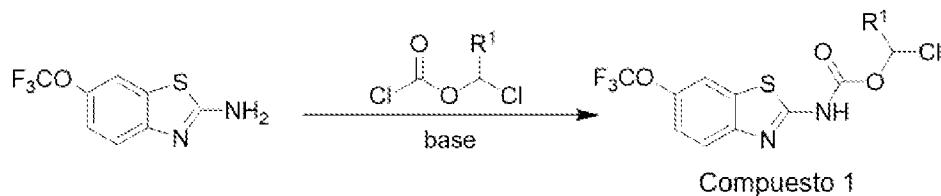


El intermediario puede incluir un buen grupo saliente, tal como haluro, y puede ser susceptible a un ataque nucleofílico de otros nucleófilos. El grupo saliente ilustrativo puede ser, pero sin limitarse a, Cl, Br, o I.

10

Las reacciones ilustrativas pueden describirse de la siguiente manera:

15

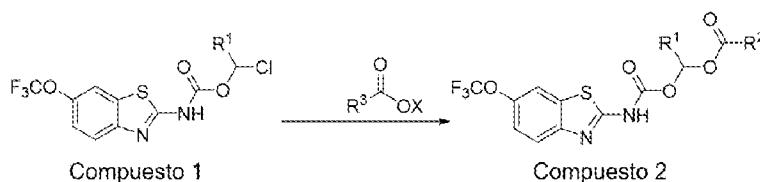


20

En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 1 más abajo. En el esquema 1, el compuesto 1 se hace reaccionar con metal carboxilato para producir el compuesto 2.

25

30



Esquema 1

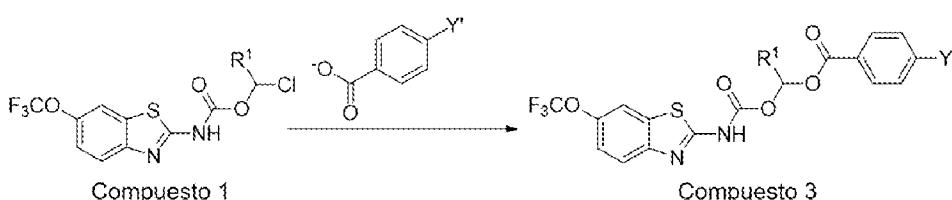
35

donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y X es Na, K, Li, Ag o Zn. Además, el metal es Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

40

En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 2 más abajo. En el esquema 2, el compuesto 1 se hace reaccionar con carboxilato de fenilo en condiciones básicas para producir el compuesto 3.

45



50

Esquema 2

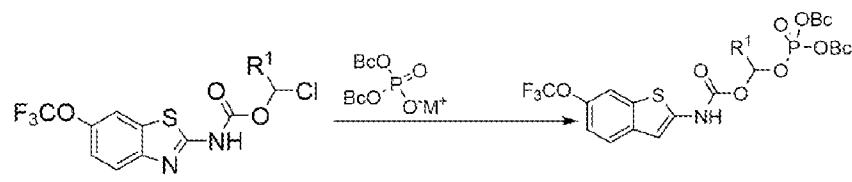
55

donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; Y es PO₃H, CH₂PO₃H o sales de estos; y Y' es H, PO₃Bc₂, CH₂PO₂Bc, MPO₃Bc o sales de estos, o N(R_a)₄⁺, donde Ra es H o alquilo.

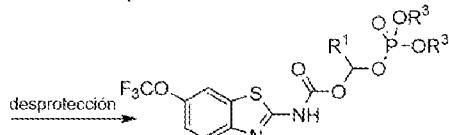
60

En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 3 más abajo. En el esquema 3, el compuesto 1 se hace reaccionar con fosfato protegido y el compuesto resultante se desprotege para producir el compuesto 3.

65



Compuesto 1

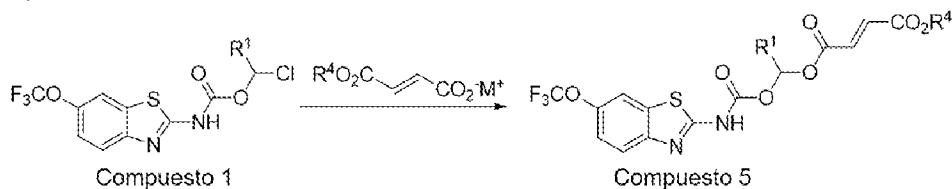


Compuesto 4

Esquema 3

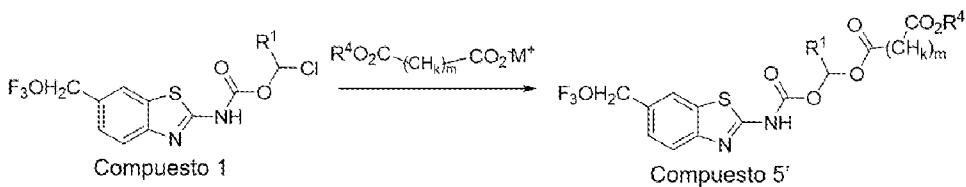
20 donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; R³ es H, metal, R² o una amina primaria, secundaria o terciaria sustituida o no sustituida; y Bc es un grupo protector. M es un metal que incluye Na, K, Li, Ca, Mg, Ag o Zn.

En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 4 y el esquema 4' más abajo. En el esquema 4, el compuesto 1 se hace reaccionar con fumarato para producir el compuesto 5



Esquema 4

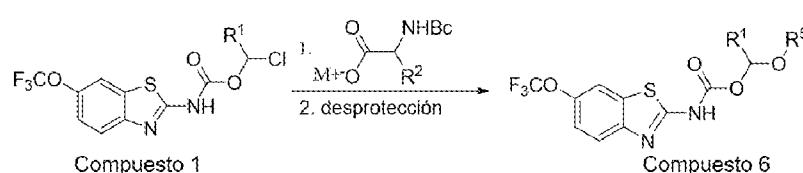
En el esquema 4', el compuesto 1 se hace reaccionar con un ácido dicarboxílico saturado, insaturado o conjugado para producir el compuesto 5'.



Esquema 4'

50 En los esquemas 4 y 4', R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; R⁴ es H, metal, sal de amonio o alquilo; k es 1 o 2, m es 2-22, o (CH_k)_m es hidrocarburo saturado, insaturado o conjugado; y M es un metal que incluye Na, K, Li, Mg, Ca, Ag o Zn.

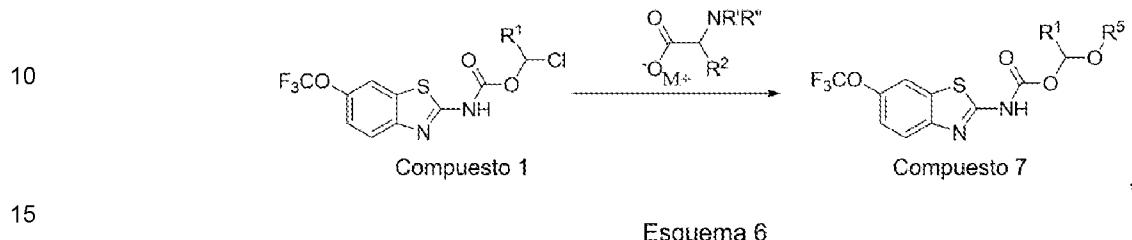
55 En una modalidad ilustrativa, el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 5 más abajo. En el esquema 5, el compuesto 1 se hace reaccionar con aminoacetato y el compuesto resultante se desprotege para producir el compuesto 6.



Esquema 5

donde R¹ es H; R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o haloalquilo, que puede estar sustituido o no sustituido; y R⁵ es un aminoácido natural sustituido o no sustituido; y M es un metal que incluye Na, K, Li, Mg, Ca, Ag o Zn. Bc es un grupo protector.

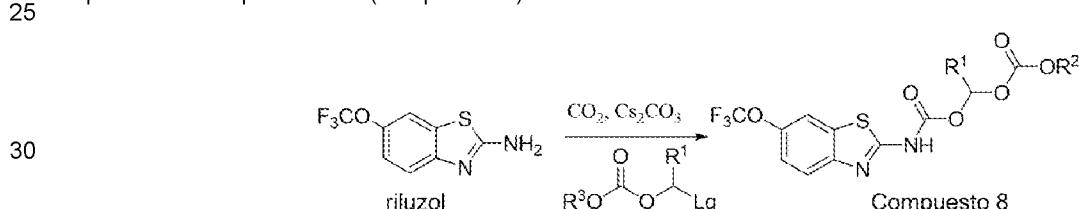
- 5 En una modalidad ilustrativa, el profármaco de riluzol puede formarse mediante el esquema 6 más abajo. En el esquema 6, el compuesto 1 se hace reaccionar con aminoacetato para producir el compuesto 7.



donde R¹ es H; y R⁵ es un aminoácido natural sustituido o no sustituido; y X es Na, K, Li, Ag o Zn.

- 20 En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse mediante el uso de carbonato de cesio para la carbaminación de la amina de manera eficiente.

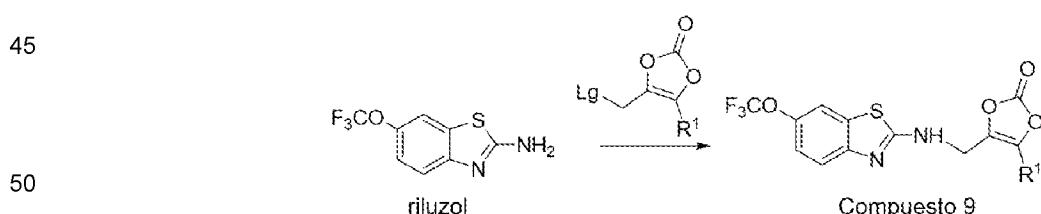
En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de riluzol puede formarse en forma de N-aciloxi carbamato. En el esquema 7, el ácido carboxílico activado y el dióxido de carbono se condensan con riluzol para formar el profármaco (compuesto 8).



35 Esquema 7

donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; Lg es un grupo saliente, R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o haloalquilo, que puede estar sustituido o no sustituido. En particular, Lg puede ser un haluro, tal como F, Cl, Br y I.

- 40 En el esquema 8, el riluzol se hace reaccionar con 4-metil 1,3-dioxol-2-ona para producir el compuesto 9. En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco puede sintetizarse de la siguiente manera.

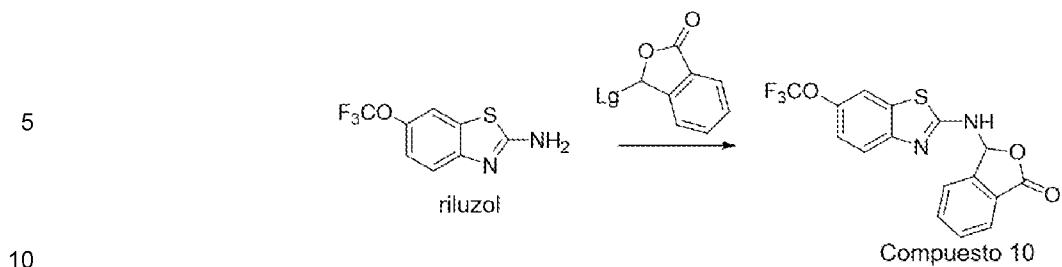


55 Esquema 8

donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; Lg es un grupo saliente Lg es un grupo saliente. Particularmente, Lg puede ser un haluro, tal como F, Cl, Br y I.

- 60 En el esquema 9, el riluzol se hace reaccionar con isobenzofurano-1-ona para producir el compuesto 10.

En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco puede sintetizarse de la siguiente manera.

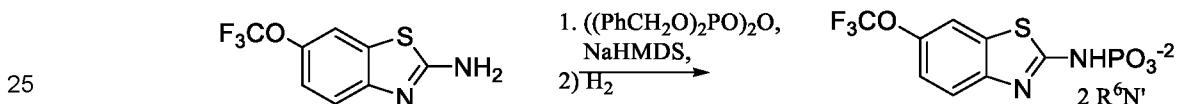


Esquema 9

- 15 En particular, Lg es un grupo saliente. Lg puede ser un haluro, tal como F, Cl, Br y I.

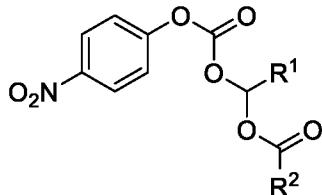
En el esquema 10, el riluzol se hace reaccionar con $((\text{PhCH}_2\text{O})_2\text{PO})_2\text{O}$ y bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS) y el compuesto resultante se hace reaccionar con gas de hidrógeno para producir el compuesto 11.

20 En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco puede sintetizarse de la siguiente manera:

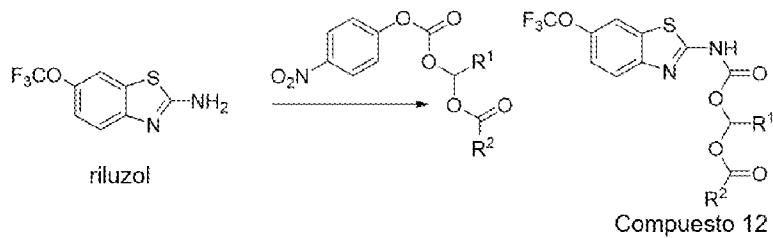


donde R⁶ es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo; y N' es una amina primaria, secundaria y terciaria que puede estar sustituida o no sustituida, o sales metálicas.

- 30 En la presente descripción se describen métodos en donde el profármaco de N-aciloxicarbamato puede sintetizarse además mediante el uso de



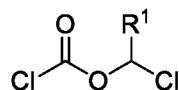
- 40 ((4-nitrofenoxi)carboniloxi)metil formiato, donde R¹ es H, alquilo o particularmente alquilo C₁-C₈; y R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que está sustituido o no sustituido. El esquema de reacción ilustrativo se muestra como sigue. En el esquema 11, el riluzol se hace reaccionar con ((4-nitrofenoxi)carboniloxi)metil formiato para producir el compuesto 12.



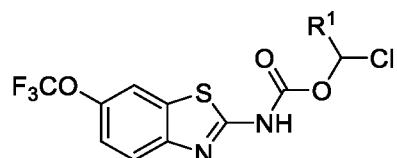
Esquema 11

REIVINDICACIONES

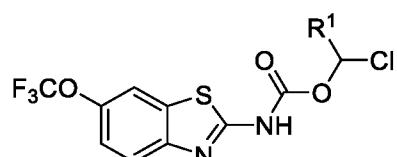
1. Un método para sintetizar un profármaco de riluzol, que comprende una etapa de hacer reaccionar riluzol con



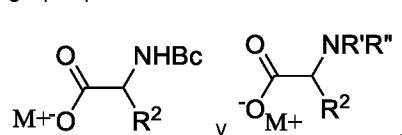
para producir



15 en donde R¹ es H, y
que comprende además una etapa de hacer reaccionar



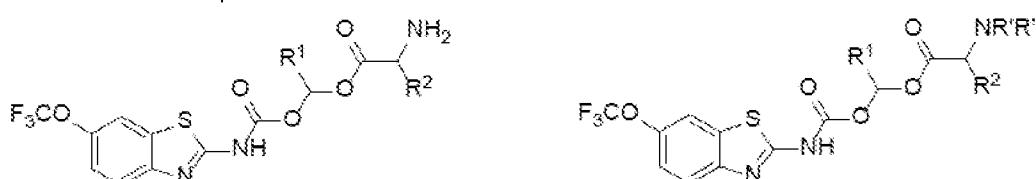
25 con un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



35 R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que está sustituido o no sustituido;
Bc es un grupo protector;

M es Na, K, Li, Mg, Ca, Ag o Zn; y
R' o R'' son alquilo cíclico o acíclico.

2. Un profármaco de riluzol que tiene una estructura seleccionada de:



45 en donde:

R¹ es H;

R² es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, o halo alquilo, que está sustituido o no sustituido; y
R' o R'' son alquilo cíclico o acíclico.