

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 600 179**

51 Int. Cl.:

C07F 9/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.04.2013 PCT/US2013/038458**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13163576**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.04.2013 E 13722201 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.08.2016 EP 2841438**

54 Título: **Derivados de pantotenato para el tratamiento de trastornos neurológicos**

30 Prioridad:

27.04.2012 US 201261639602 P

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

07.02.2017

73 Titular/es:

**RETROPHIN, INC. (100.0%)
777 Third Avenue 22nd Floor
New York, NY 10017, US**

72 Inventor/es:

**VAINO, ANDREW;
BIESTEK, MAREK y
SHKRELI, MARTIN**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 600 179 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

Derivados de pantotenato para el tratamiento de trastornos neurológicos

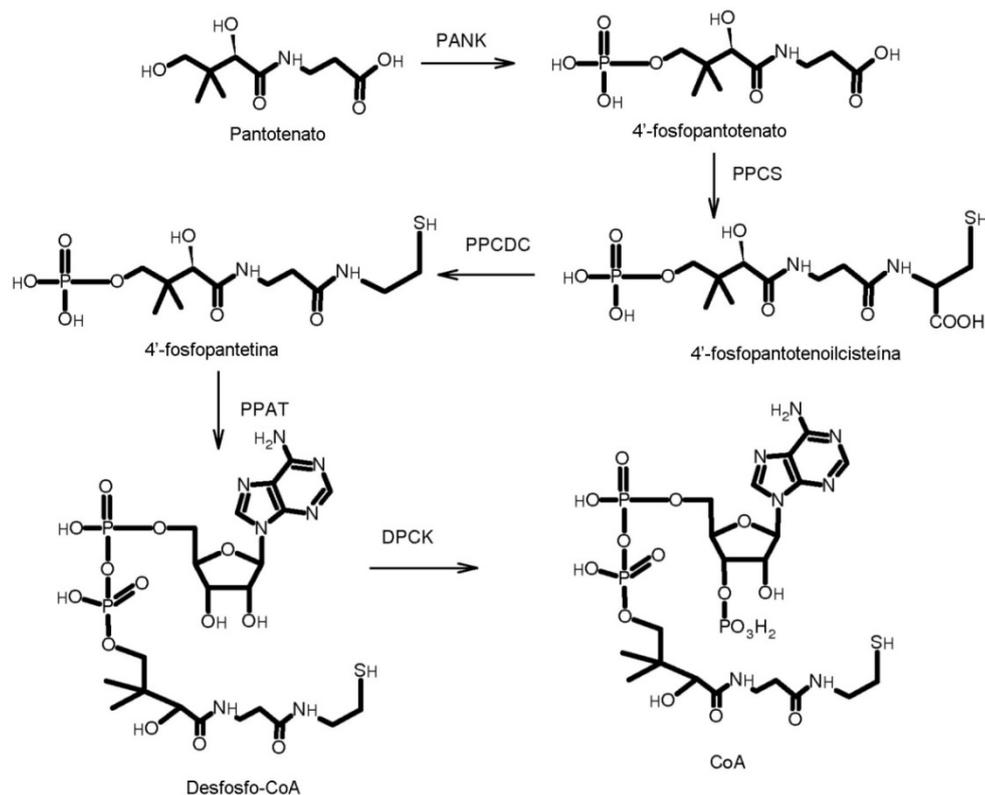
Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense N° 61/639.602, presentada el 27 de abril de 2012.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de pantotenato para el tratamiento de trastornos neurológicos (tales como la neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa), composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos y su uso en el tratamiento de los trastornos neurológicos.

Antecedentes

- 10 La neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa (PKAN) es una forma, se cree que es responsable de la mitad de la neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA) que produce disfunción extrapiramidal (p. ej., distonía, rigidez, coreoatetosis) (A. M. Gregory y S. J. Hayflick, "Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation", *Orphanet Encyclopedia*, Septiembre 2004). Se cree que la PKAN es un trastorno genético que se produce por una falta de la enzima pantotenato cinasa que es responsable de la conversión del pantotenato (vitamina B-5) en 4'-fosfopantotenato. El 4'-fosfopantotenato se convierte subsiguientemente en la coenzima A (CoA) (como se muestra a continuación) (R. Leonardi, Y.-M. Zhang, C. O. Rock y S. Jackowski, "Coenzyme A Back in Action", *Progress in Lipid Research*, 2005, 44, 125-153).



- 20 En particular, el pantotenato se convierte en 4'-fosfopantotenato vía la enzima pantotenato cinasa (PANK), que se convierte en 4'-fosfopantotenoilcisteína vía la enzima 4'-fosfopantotenoilcisteína sintasa (PPCS) y subsiguientemente es descarboxilada a 4'-fosfopantetina por la 4'-fosfopantotenoilcisteína descarboxilasa (PPCDC). La 4'-fosfopantetina se incorpora entonces a la adenina por acción de la fosfopantetina adeniltransferasa (PPAT) para obtener la desfosfo-CoA que finalmente se convierte en la coenzima A (CoA) vía la desfosfo-CoA cinasa (DPCK).

- 25 La PKAN clásica se presenta generalmente en niños antes de los diez a quince años, aunque también hay una forma atípica que puede producirse hasta la edad de 40 años. La PKAN es una enfermedad degenerativa progresiva que lleva a una pérdida de la función musculoesquelética con un efecto devastador sobre la calidad de vida.

Una aproximación para tratar la PKAN podría ser la utilización del producto de la reacción enzimática, específicamente el 4'-fosfopantotenato. Esta aproximación ha sido mencionada en la bibliografía, pero ha sido

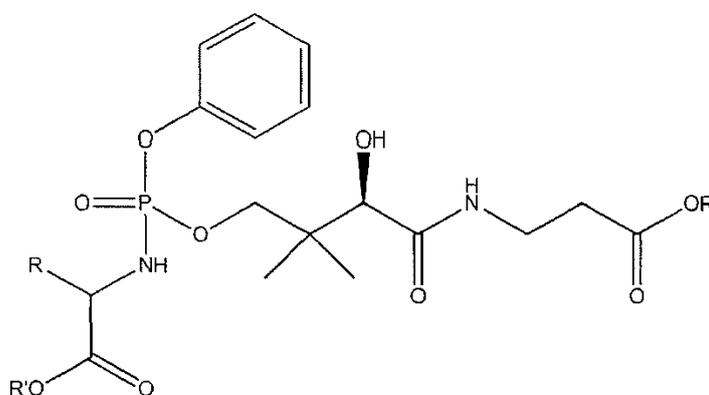
reconocido que la molécula altamente cargada no sería capaz de penetrar la membrana celular lipofílica (C. J. Balibar, M. F. Hollis-Symynkywicz y J. Tao, "Pantethine Rescues Phosphopantothenoilcysteine Synthetase And Phosphopantothenoilcysteine Decarboxylase Deficiency In Escherichia Coli But Not In Pseudomonas Aeruginosa", *J. Bacteriol.*, 2011, 193, 3304-3312; S. J. Hayflick "Unraveling the Hallervorden-Spatz syndrome: pantothenate kinase-associated neurodegeneration is the name", *Current Opinion in Paediatrics*, 2003, 15, 572-577).

Compendio de la invención

La presente invención se refiere a profármacos de 4'-fosfopantotenato o un sustituto del 4'-fosfopantotenato. Estos profármacos tienen mayor permeabilidad celular que el 4'-fosfopantotenato. Sin pretender estar unido a ninguna teoría particular, se cree que el remplazo del 4'-fosfopantotenato, o el uso de un sustituto suyo, permitirá al cuerpo sintetizar la CoA o uno de sus variante activos. Por lo tanto, estos profármacos son útiles para tratar trastornos que se producen por una deficiencia del 4'-fosfopantotenato y/o de la CoA.

La presente invención proporciona en modos de realización:

1.- Un compuesto que tiene la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, elegido entre el grupo que consiste en:

R (aminoácido)	R'	R''
Me (L-Ala)	Me	Me
Me (L-Ala)	Et	Bn
Me (L-Ala)	MeCyPr	MeCyPr
MeIndol (L-Trp)	Bn	Et

2.- El compuesto según el modo de realización 1, en el que R, R' y R'' son metilo.

3.- El compuesto según el modo de realización 1, en el que R es metilo, R' es etilo y R'' es bencilo.

4.- El compuesto según el modo de realización 1, en el que R es metilo, y R' y R'' son metilciclopropilo.

5.- El compuesto según el modo de realización 1, en el que R es 1H-indol-3il-metilo, R' es bencilo y R'' es etilo.

6.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según uno cualquiera de los modos de realización 1-5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7.- La composición farmacéutica según el modo de realización 6, en la que la composición farmacéutica es una forma de unidad de dosificación.

8.- Un compuesto según uno cualquiera de los modos de realización 1-5, para usarlo como medicamento para tratar la neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa en un sujeto.

9.- El compuesto para uso según el modo de realización 8, en el que el sujeto padece neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro.

10.- Un compuesto según uno cualquiera de los modos de realización 1-5 para usarlo como un medicamento para tratar un sujeto que tiene células neuronales con una sobreacumulación de hierro.

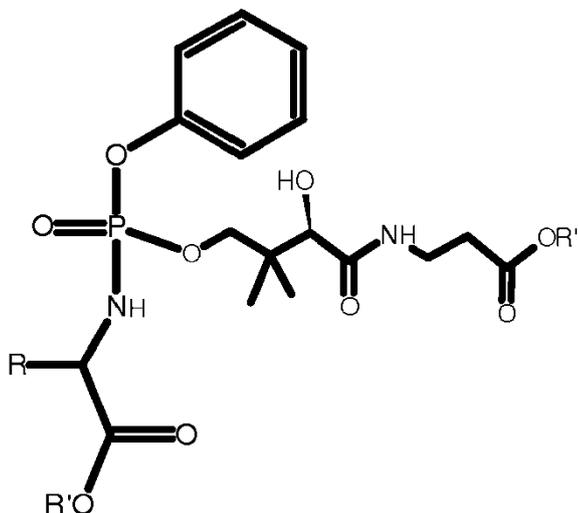
11.- El compuesto para uso según uno cualquiera de los modos de realización 8-10 en el que el sujeto es un niño.

12.- El compuesto para uso según el modo de realización 11, en el que el niño es de 10 a 15 años de edad.

13.- El compuesto para uso según uno cualquiera de los modos de realización 8-10, en el que el sujeto es un adulto.

14.- Un compuesto según uno cualquiera de los modos de realización 1-5 para usarlo como un medicamento para tratar células o tejido implicados en una patología caracterizada por una función neuronal anormal en un sujeto.

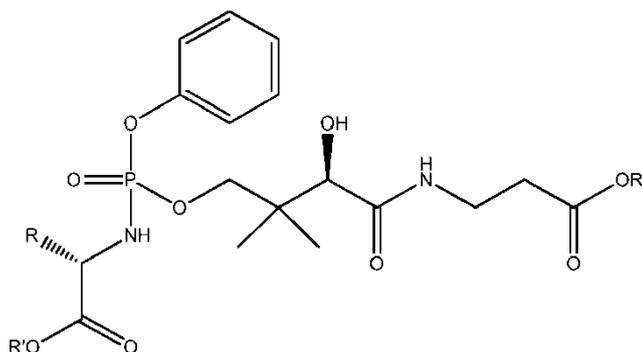
5 Compuestos adicionales descritos en la presente memoria descriptiva incluyen los que tienen la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

R (AA)	R'	R''
L-Ala	Et	Et
L-Ala	Me	Me
L-Ala	n Bu	n Bu
L-Ala	Bn	Et
L-Ala	Et	Bn
L-Ala	Bn	Bn
L-Ala	MeCyPr	MeCyPr
Gly	Et	Et
Gly	Bn	Bn
Gly	Bn	Et
Gly	Et	Bn
L-Val	Et	Et
L-Trp	Me	Me
L-Trp	Et	Et
L-Trp	Bn	Et
L-Trp	Et	Bn
L-Trp	Bn	Bn

10 (en el que Bn es bencilo, Cy es ciclohexilo, Et es etilo, Hex es hexilo, iBu es isobutilo, iPr es isopropilo, Me es metilo, MeCyPr es metilciclopropilo (es decir, -CH₂-ciclopropilo), y MeIndol es (1H-indol-3-il)metilo. En un modo de realización, los compuestos mencionados anteriormente tienen la siguiente estereoquímica:



5 Todavía otro modo de realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En un modo de realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad efectiva del compuesto para tratar un trastorno neurológico. La composición farmacéutica puede ser una forma de unidad de dosificación, tal como un comprimido o una cápsula.

Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar un trastorno asociado con una deficiencia de la pantotenato cinasa, 4'-fosfopantotenato o coenzima A en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

10 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar la neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. El sujeto puede sufrir de neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro.

15 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar la enfermedad de Parkinson en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

20 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar células o tejido implicados en una patología caracterizada por una función neuronal anormal en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención. La patología se puede elegir entre distonía, efectos extrapiramidales, disfagia, rigidez y/o dureza de las extremidades, coreoatetosis, temblor, demencia, espasticidad, debilidad muscular y crisis epiléptica.

Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar células o tejidos implicados en una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales producidas por la desregulación del gen asociado con la enzima pantoteno cinasa. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

25 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales producidas por la desregulación del gen asociado con la enzima pantoteno cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

30 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar células o tejidos implicados en una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales producidas por la desregulación de la expresión del gen asociado con la enzima pantoteno cinasa. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

35 Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales producidas por la desregulación de la expresión del gen asociado con la enzima pantoteno cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

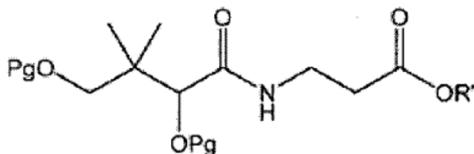
Todavía otro modo de realización es dichos compuestos de la invención para usarlos en un método para tratar un sujeto que tiene células neuronales con una sobreacumulación de hierro. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención.

40 En los métodos mencionados anteriormente, el sujeto puede ser un niño (por ejemplo, 10 a 15 años de edad) o un adulto.

Adicionalmente se describe en la presente memoria un método para preparar un compuesto de la presente invención mediante:

- (a) proteger ambos grupos hidroxilo del ácido pantoténico;

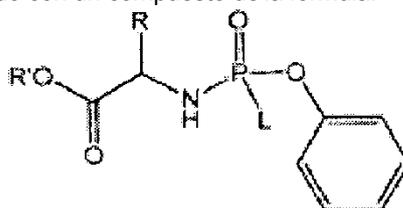
(b) esterificar el resto ácido del ácido pantoténico protegido para formar un compuesto de la fórmula:



5 donde cada Pg representa independientemente un grupo protector y R'' es como se ha definido anteriormente;

(c) desproteger los grupos hidroxilo;

(d) fosforilar el compuesto desprotegido con un compuesto de la fórmula:

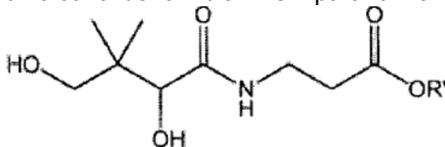


10 en el que L es un grupo saliente (p. ej., un halógeno tal como cloro) y R y R' son como se han definido anteriormente; y

(e) opcionalmente, formar una sal del compuesto formado en la etapa (d).

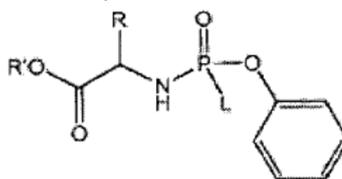
15 Todavía otro modo de realización es un método para preparar un compuesto de la presente invención mediante:

(a) esterificar ácido pantoténico con un alcohol de fórmula R''OH para formar un compuesto de la fórmula:



en el que R'' es como se ha definido anteriormente;

20 (b) fosforilar el compuesto esterificado con un compuesto de la fórmula:



en el que L es un grupo saliente (p. ej., halógeno) y R y R' son como se han definido anteriormente; y

25 (c) opcionalmente, formar una sal del compuesto formado en la etapa (b). La esterificación en la etapa (a) se puede realizar sometiendo el ácido pantoténico a condiciones de esterificación de Fisher.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico de barras que muestra los niveles de acetil CoA en células HEK293T humanas, medidos por espectrometría de masas, después del tratamiento con los compuestos de los ejemplos 2, 5, 7 y 12.

30 La figura 2 es un gráfico de barras que muestra los niveles de mBBr CoA en ratones (WT) Pank^{1+/+} sin tratar, ratones genéticamente deficientes Pan1^{-/-} sin tratar (PANK1 KO) y ratones deficientes genéticamente para PANK después de la administración del compuesto del ejemplo 2 (PANK KO + Ejemplo 2).

Descripción detallada de la invención

Definiciones

Como se usa en la presente memoria, algunos ítems pueden tener los siguientes significados.

- 5 Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, el singular de “un”, “uno(a)” y “el(ella)” incluye las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa. Por ejemplo, el término “una célula” incluye varias células, incluyendo mezclas de ellas. De forma similar, el uso de “un compuesto” para el tratamiento o preparación de medicamentos como se ha descrito en la presente memoria, contempla el uso de uno o más compuestos de la invención para dicho tratamiento o preparación a menos que el contexto indique claramente otra cosa.
- 10 Como se usa en la presente memoria, se pretende que el término “que comprende” signifique que las composiciones y métodos incluyan los elementos enumerados, pero sin excluir otros. Así, una composición que consiste esencialmente en los elementos como se han definido en la presente memoria, no excluiría contaminantes traza del método de aislamiento y purificación y los vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como disolución salina tamponada con fosfato, conservantes y similares. “Que consiste en” debería significar excluir más que los
- 15 elementos traza y otros ingredientes y etapas esenciales del método para la administración de la composición de esta invención. Los modos de realización definidos por cada uno de los términos de transición están dentro del alcance de la invención.
- 20 El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones. A menos que se especifique de otro modo, el término “alquilo” se refiere a un grupo que tiene de uno a ocho átomos de carbono (por ejemplo, uno a seis átomos de carbono, o uno a cuatro átomos de carbono) y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitarse a ellos, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, s-butilo, n-pentilo y s-pentilo.
- 25 El término “alqueniilo” se refiere a un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique de otra forma, el término “alqueniilo” se refiere a un grupo que tiene 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, p. ej. etenilo, 1-propeniilo, 2-propeniilo (alilo), iso-propeniilo, 2-metil-1-propeniilo, 1-buteniilo y 2-buteniilo.
- 30 El término “alquiniilo” se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. A menos que se especifique de otra forma, el término “alquiniilo” se refiere a un grupo que tiene en el intervalo de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, 2 a 10 átomos de carbono), p. ej. etinilo, propinilo y butinilo.
- El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo no aromático mono- o multi-cíclico de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 35 El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unido a un grupo alquilo que está entonces unido a la estructura principal de cualquier átomo de carbono en el grupo alquilo que produce la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.
- El término “arilo” se refiere a un radical aromático mono- o multi-cíclico que tiene en el intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono, tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.
- 40 El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo como se ha definido anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej. $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.
- 45 El término “heterociclilo” se refiere a un radical de anillo no aromático de 3 a 15 eslabones que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo elegido entre nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. El radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillo mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo condensados, enlazados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden estar opcionalmente oxidados en varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado.
- El término “heterocicilalquilo” se refiere a un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente enlazado directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente.
- 50 El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5-14 eslabones opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos elegidos entre N, O y S como átomos del anillo. El heteroarilo puede ser un sistema de anillo mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales de anillo heteroarilo incluye, pero sin limitarse a ellos, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo e isoquinolilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un grupo heteroarilo como se ha definido anteriormente enlazado directamente a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej. $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$.

El término "halógeno" incluye F, Cl, Br e I.

5 El término "cadena lateral de aminoácido" se refiere a la cadena lateral R de un alfa-aminoácido de fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH}$. Por ejemplo, la cadena lateral de la alanina es metilo, la cadena lateral de la glicina es hidrógeno, la cadena lateral de la valina es iso-propilo y la cadena lateral del triptófano es (1H-indol-3-il)-metilo. Las cadenas laterales de aminoácido adecuadas en los compuestos de la presente invención incluyen las de los aminoácidos naturales, incluyendo los aminoácidos proteínogénicos. Ejemplos no limitantes de aminoácidos naturales incluyen los aminoácidos estándar o aminoácidos proteínogénicos incluyendo, pero sin estar limitados a ellos, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

15 El término "sustituido", a menos que se especifique de otra forma, se refiere a la sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, y $-\text{ONO}_2$, donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores puede ser un átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxi, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenoilo amino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o dos cualesquiera de R^x , R^y y R^z pueden juntarse para formar un anillo de 3-10 eslabones saturado o insaturado, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser el mismo o diferente y que se eligen entre O, NH o S. En un modo de realización, el término sustituido se refiere a la sustitución con uno o más halógenos (p. ej., flúor).

25 El término "sujeto" se refiere a un mamífero, tal como una mascota doméstica (por ejemplo, un perro o un gato), o un humano. Preferiblemente, el sujeto es un humano.

La frase "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para realizar dicho tratamiento para la enfermedad.

30 "Tratamiento" o "tratar" incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o muestra la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., detener el desarrollo posterior de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad (p. ej., revertir la patología y/o sintomatología), y/o (3) producir cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o mostrando la patología o sintomatología de la enfermedad.

Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

35 Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados por varias vías, incluyendo oralmente y por inyección (p. ej., subcutánea, intravenosa o intraperitonealmente).

40 Los compuestos pueden ser administrados oralmente en forma de una forma de dosificación sólida o líquida. En ambos casos, el compuesto puede estar revestido con un material para protegerlo de la acción de los ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Los compuestos pueden ser formulados como disoluciones acuosas, dispersiones líquidas, comprimidos (no digeribles), comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y galletas. Las formas de dosificación oral pueden incluir excipientes conocidos en la técnica, tales como aglomerantes, agentes disgregantes, saborizantes, antioxidantes y conservantes. Las formas de dosificación líquidas pueden incluir diluyentes tales como un tampón salino o acuoso.

45 Los compuestos también pueden ser administrados por inyección. Las formulaciones adecuadas para inyección pueden incluir disoluciones acuosas (si son solubles en agua) o dispersiones estériles, y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones estériles inyectables. La composición puede ser estéril y ser fluida hasta el punto en el que se dé una fácil inyectabilidad. Puede ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento y estar protegida frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tales como glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de ellos, y aceites vegetales. Se puede mantener una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos se puede obtener mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol y ácido ascórbico. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes, tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir incluyendo en la composición un agente que retarde la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio o gelatina.

5 Las disoluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con un o una combinación de los ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto terapéutico en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de los enumerados anteriormente. En el caso de los polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado a vacío y liofilización que produce un polvo del ingrediente activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una disolución de ellos previamente esterilizada por filtración.

10 La cantidad de dosificación real del compuesto administrado a un sujeto puede determinarse mediante factores físicos y fisiológicos tales como edad, sexo, peso corporal, gravedad del estado, tipo de enfermedad que debe tratarse, intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, idiopatía del sujeto y de la vía de administración. Estos factores pueden ser determinados por un experto en la técnica. El profesional sanitario responsable de la administración determinará generalmente la concentración del (de los) ingrediente(s) activo(s) en una composición y la(s) dosis adecuada(s) para el sujeto individual.

15 En un modo de realización, un sujeto humano se administra con dosis diarias de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg.

20 Se contemplan dosis sencillas o múltiples de los compuestos. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de dosis múltiples pueden ser determinados por un experto en la técnica empleando únicamente experimentación rutinaria. Como ejemplo, a los sujetos se les puede administrar dos dosis diarias a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunos modos de realización, el compuesto se administra una vez al día.

25 Los compuestos se pueden administrar en un plan de rutina. Como se usa en la presente memoria, un plan de rutina se refiere a un periodo de tiempo predeterminado proyectado. El plan de rutina puede incluir periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en duración, con tal de que el plan esté predeterminado. Por ejemplo, el plan de rutina puede incluir la administración dos veces diarias, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, semanalmente, mensualmente, o con cualquier número de días o semanas entre ellas. Alternativamente, el plan de rutina predeterminado puede implicar la administración dos veces diarias durante la primera semana, seguido por una vez diaria durante varios meses. En otros modos de realización, la invención proporciona que el (los) agente(s) puedan tomarse oralmente y que el tiempo de la toma sea o no sea dependiente de la toma de alimento. Así, por ejemplo, el agente puede ser tomado cada mañana y/o cada tarde, independientemente de que el sujeto haya comido o vaya a comer.

Terapia de combinación

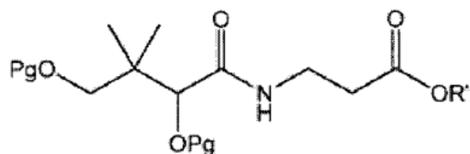
35 Además de ser utilizado como monoterapia, los compuestos también pueden encontrar su uso en terapias de combinación. La terapia de combinación efectiva se puede obtener mediante una composición o una formulación farmacéutica única que incluya ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, donde una composición incluye un compuesto de esta invención, y el otro incluye el (los) segundo(s) agente(s). Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir a otro tratamiento con un agente en intervalos que va de minutos a meses.

40 El agente o agentes adicionales se pueden elegir entre cualquier agente o agentes útiles para tratar un trastorno neurológico, por ejemplo cualquier agente o agentes útiles para tratar una deficiencia de la pantotenato cinasa, 4'-fosfopantotenato, o coenzima A. En un modo de realización, el agente o agentes adicionales es útil para mejorar la función cognitiva, p. ej. un inhibidor de la acetilcolinesterasa, tal como la fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, ambenonio, demarcario, rivastigmina, galantamina, donezepilo y combinaciones de ellos. En otro modo de realización, el agente o agentes adicionales es un quelante de hierro, tal como la deferiprona, deferoxamina, deferasirox y combinaciones de ellos.

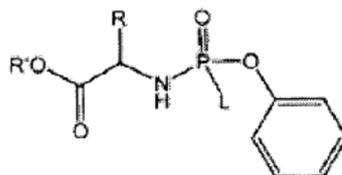
45 Síntesis de los derivados del fosfopantotenato

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a partir del ácido pantoténico (vitamina B5), que está disponible fácilmente. La síntesis del ácido pantoténico se describe, por ejemplo, en las patentes estadounidenses N° 2.676.976 y 2.870.188.

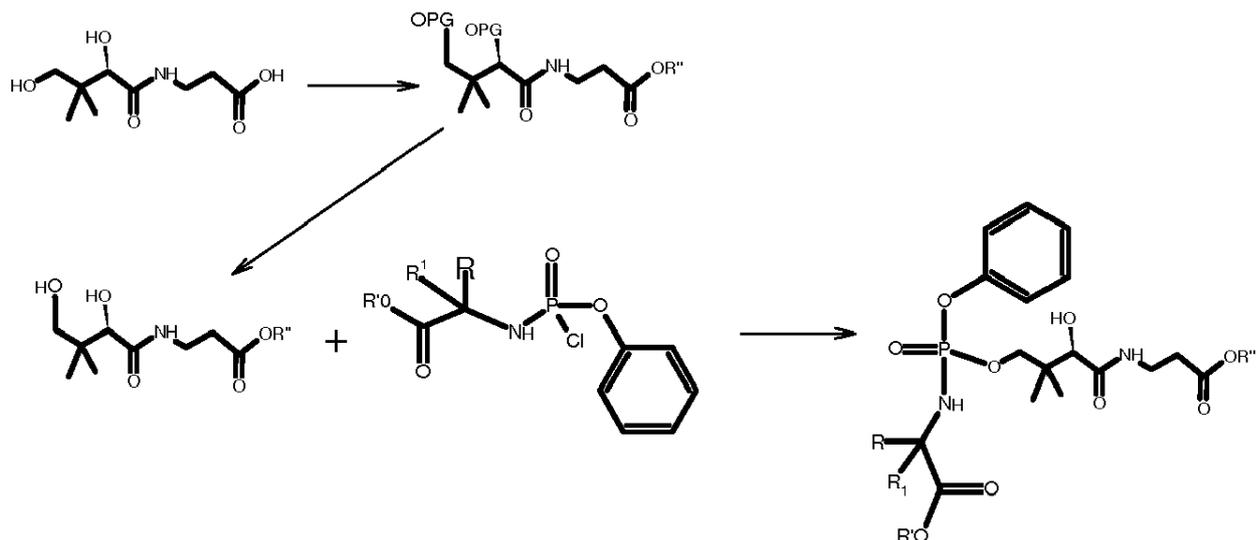
50 La siguiente síntesis para preparar los compuestos de la presente invención se puede adaptar para preparar otros compuestos de la presente invención. El compuesto de la presente invención se puede preparar (a) protegiendo ambos grupos hidroxilo del ácido pantoténico, (b) esterificando el resto ácido del ácido pantoténico protegido para formar un compuesto de la fórmula:



donde cada Pg representa independientemente un grupo protector y R'' es como se ha definido anteriormente, (c) desprotegiendo los grupos hidroxilo, (d) fosforilando el compuesto desprotegido con un compuesto de la fórmula:



- 5 en el que L es un grupo saliente (p. ej., halógeno) y R y R' se han definido anteriormente; y (e) opcionalmente, formar una sal del compuesto formado en la etapa (d). Este esquema de reacción se muestra a continuación (en el que L es Cl):



(Nota: R¹ en la última etapa puede ser hidrógeno).

- 10 La etapa de protección (a) se puede realizar tratando el ácido pantoténico con benzaldehído y cloruro de zinc para obtener el correspondiente acetal (T. W. Green y P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999, 217-224, 716-719). El ácido pantoténico también puede protegerse por tratamiento del ácido pantoténico con acetona y ácido toluenosulfónico (M. Carmack y C. J. Kelley, "*Synthesis of optically active Cleland's reagent [(-)-1,4-dithio-L-threitol]*", *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2171-2173) para obtener el correspondiente acetal. En otro ejemplo, el ácido pantoténico se trata con hidruro de sodio seguido de bromuro de bencilo para obtener el ácido pantoténico di-O-bencilado (T. W. Green et al., *supra*).

Después de la desprotección de los grupos hidroxilo, se puede realizar la formación de un éster (R''), por ejemplo, haciendo reaccionar el ácido pantoténico diprotegido con un alcohol apropiado, y diciclohexildicarbodiimida (DCC) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina (reacción de Mitsunobu). Alternativamente, el ácido pantoténico protegido se puede convertir en el correspondiente cloruro de ácido (por ejemplo, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo), seguido por tratamiento con el alcohol correspondiente.

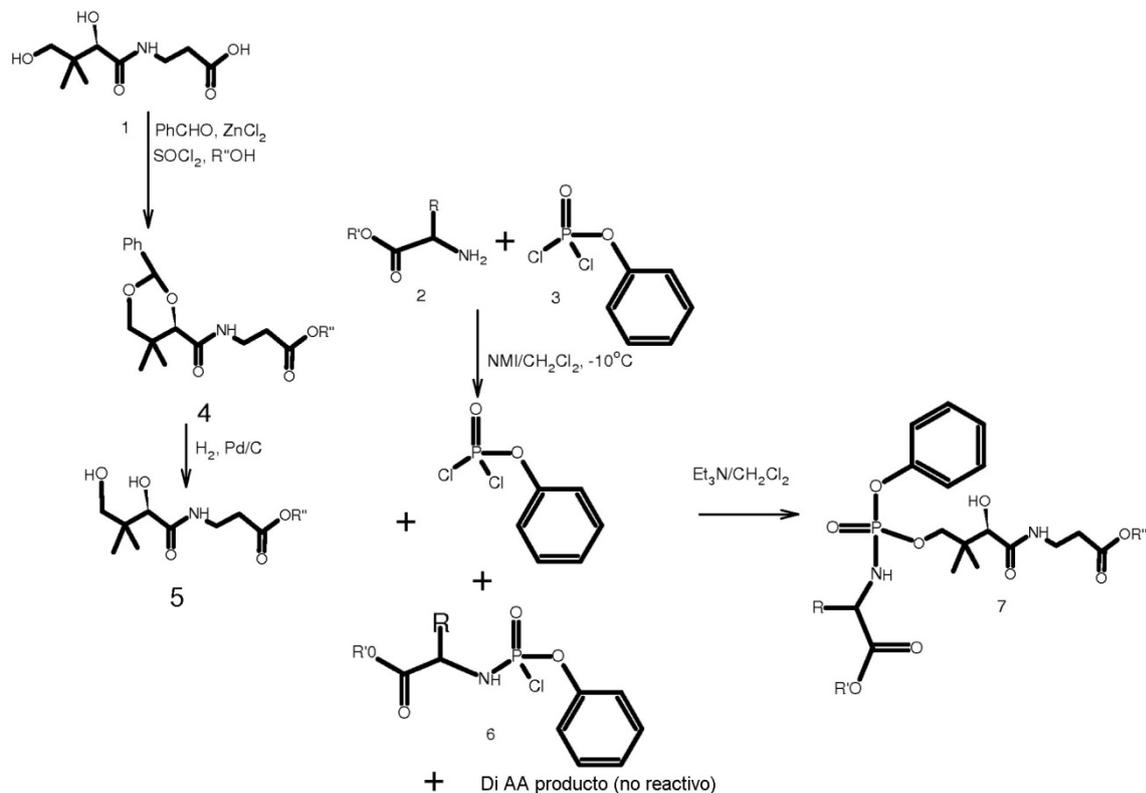
La desprotección se puede realizar por cualquier método conocido en la técnica, tal como se ha descrito en T. W. Green et al., *supra*.

- 25 Como una alternativa a las etapas (a) a (c), el ácido pantoténico puede ser esterificado con un alcohol de la fórmula R''OH, por ejemplo, sometiendo al ácido pantoténico a condiciones de esterificación de Fischer (es decir, alcohol en exceso, y un ácido catalítico a reflujo).

El grupo hidroxilo primario del compuesto formado en la etapa (c) puede ser fosforilado selectivamente. Véase J. D. Patrone, J. Yao, N. E. Scott, y G. D. Dotson, "*Selective Inhibitors of Bacterial Phosphopantothoenoylcysteine*

Synthetase", *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 16340-16341). Para esta reacción se pueden usar las condiciones descritas en D. M. Lehsten, D. N. Baehr, T. J. Lobl, y A. R. Vaino, "An Improved Procedure for the Synthesis of Nucleoside Phosphoramidates", *Organic Process Research & Development*, 2002, 6, 819-822.

Este método se muestra a continuación con un método para preparar el agente de fosforilación.



Opcionalmente, se puede obtener un producto ópticamente puro realizando una separación quiral del producto final o uno de los intermedios entre las etapas de la síntesis.

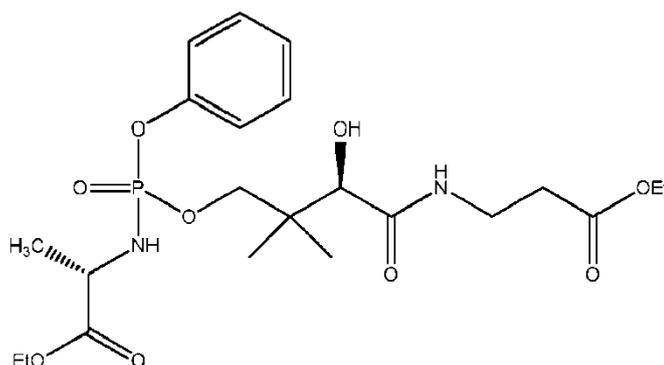
Alternativamente, los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante la vía descrita en B. S. Ross, P. G. Reddy, H.-R. Zhang, S. Rachakonda, y M. J. Sofia, "Synthesis of Diastereomerically Pure Nucleotide Phosphoramidates", *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 8311-8319. Esta vía puede producir un producto ópticamente puro sin realizar una etapa de separación quiral final.

Ejemplos

Ejemplo 1

(no según la invención)

15 Síntesis del 3-((2R)-4-((((S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il)amino)(fenoxi)fosforil)oxi)-2-hidroxi-3,3-dimetilbutanamido)-propanoato de etilo

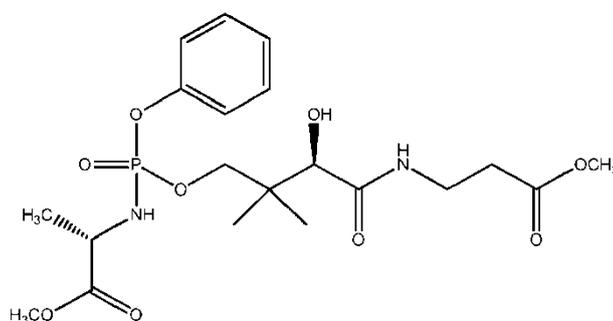


Se puso en suspensión hidrocloreuro del L-alanina etil éster (0,50 g, 3,2 mmoles) en 10 mL de CH₂Cl₂ y se trató con

fosforodihidrocloreto de fenilo (0,50 mL, 3,35 mmoles) a -10°C y en atmósfera de nitrógeno. La mezcla bien agitada se trató gota a gota a continuación con N-metilimidazol (1,0 mL, 12,5 mmoles). Después de 1 hora y todavía a -10°C, se añadió lentamente pantotenato de etilo (0,70 g, 2,8 mmoles) en 3 mL de CH₂Cl₂. Se dejó que esta mezcla se calentara a temperatura ambiente y después de 3 horas se añadieron 2 mL de metanol. Se realizó la extracción secuencialmente con HCl 1M, agua y NHCO₃ al 5%, y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó para obtener 1,11 g de un jarabe incoloro claro. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna usando 30 g de gel de sílice y eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 que contenía EtOH al 5%. El procedimiento se repitió hasta que se obtuvo 1,1 g de fosforamidato. El HPC mostró el producto como una mezcla 1:1 de diastereómeros con una pureza de 97%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (s, 3H, CH₃), 1,21 (d, 3H, J = 2,7 Hz, CH₃), 1,27 (m, 6H, CH₃), 1,35 (t, 3H, J = 6,9 Hz, CH₃), 2,53 (q, 2H, J = 4,2 Hz, CH₂), 3,50 (m, 2H, CH₂), 3,60 (m, 1H, CH), 3,78 (d, J = 7,5 Hz, CH), 3,9 (m, 2H, CH₂), 4,10 (m, 6H, CH₂), 4,79 (t, 1H, J = 6,5 Hz, CH), 7,15 y 7,40 (2Ms, 5H, Ph). Peso molecular esperado 502,21, peso molecular observado 503,09 [M + H⁺].

Ejemplo 2

Síntesis del 3-((2R)-2-hidroxi-4-(((S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il)-amino)(fenoxi)fosforil)oxi)-3,3-dimetilbutanamido)-propanoato de metilo



Se puso en suspensión hidrocloreto del L-alanina metil éster (1,35 g, 9,65 mmoles) en diclorometano (20 mL) y se trató con fosforodihidrocloreto de fenilo (1,51 mL, 10,15 mmoles) a -78°C en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota diisopropiletilamina (2,6 mL, 20,27 mmoles). La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos y a continuación se dejó que volviera a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se enfrió a -5°C y se añadió gota a gota pantotenato de metilo (1,6 mL, 20,27 mmoles) en diclorometano. Se añadió N-metilimidazol (1,6 mL, 20,27 mmoles) y después de agitar a -5°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadieron 2 mL de metanol. La mezcla se lavó secuencialmente con agua (30 mL), ácido cítrico al 5% (30 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se realizó la purificación con una mezcla de EtOAc/hexano para obtener el producto como un aceite incoloro claro (1,1 g, rendimiento de 24%). El HPLC mostró el producto como una mezcla 1:1 de diastereómeros con una pureza de 97%. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 1,11 (s, 3H, CH₃), 1,27, 1,39 y 1,40 (2 Ss, 3H, CH₃), 1,41 (solapamiento, d, 3H, J = 1,2 Hz, CHCH₃), 3,55 (m, 2H, CH₂), 3,60 (m, 1H, CH₂), 3,63 (m, 1H, CH), 3,66 y 3,68 (2 Ss, 3H, COCH₃), 3,70 y 3,74 (2 Ss, 3H, COCH₃), 3,78 (m, 1H, CH), 4,03 (m, 1H, CH), 4,17 (m, 1H, CH), 7,16 y 7,35 y 7,40 (2 Ms, 5H, Ph). Peso molecular esperado 474,18, peso molecular observado 475,03 [M + H⁺].

Ejemplos 3-14

Los compuestos mostrados en la tabla siguiente se prepararon según los procedimientos de síntesis resumidos en los ejemplos 1 y 2, usando los materiales iniciales apropiados.

Únicamente los ejemplos 2,5, 7 y 12 son según la invención.

Ejemplo	R (aminoácido)	R'	R''	Masa aislada (g)	Pureza (%)	Peso Mol. esperado	Peso Mol. observado [M+H ⁺]
3	Me (L-Ala)	n-Bu	n-Bu	0,34	91	558,27	559,24
4	Me (L-Ala)	Bn	Et	1,87	97	564,22	565,07
5	Me (L-Ala)	Et	Bn	1,36	97	564,22	565,14
6	Me (L-Ala)	Bn	Bn	1,38	98	626,24	627,32
7	Me (L-Ala)	MeCyPr	MeCyPr	1,77	100	554,24	555,23
8	H (Gly)	Bn	Et	0,44	93	550,21	551,02
9	i-Pr (L-Val)	Et	Et	0,39	94	530,24	531,14

10	MeIndol (L-Trp)	Me	Me	1.43	95	589,22	590,16
11	MeIndol (L-Trp)	Et	Et	0,45	95	617,25	618,21
12	MeIndol (L-Trp)	Bn	Et	0,47	91	679,27	680,17
13	MeIndol (L-Trp)	Et	Bn	1,33	95	679,27	680,17
14	MeIndol (L-Trp)	Bn	Bn	0,13	90	741,28	742,24

Ejemplo 15: Ensayo bacteriano *in vitro*

5 La SJ16 es un cepa de *Escherichia coli* que requiere la adición de ácido pantoténico para proliferar (es decir, tiene una mutación tal que el ácido pantoténico es inactivo). Por lo tanto, sirve como un ensayo útil para determinar si un compuesto puede rescatar un organismo deficiente en PANK, la causa de la PKAN. Se ensayó en los compuestos de la presente invención la toxicidad y la capacidad para soportar el crecimiento de cepas de *Escherichia coli* K-12 SJ16 (véase, p. ej., Jackowski *et al.*, *J. Bacteriol.*, 148, 926-932, 1981) y DV70 (véase, p. ej., Vallari *et al.*, *J. Bacteriol.*, 169, 5795-5800, 1987) en condiciones permisivas y no permisivas. Se añadió el compuesto de ensayo en un disolvente (sulfóxido de dimetilo, DMSO) al medio de crecimiento a una concentración final de 8µM. Se añadió disolvente solo (DMSO) al medio de crecimiento a una concentración final ≤ 0,1% como control.

10 La cepa SJ16 se cultivó a 37°C durante 18 horas sobre un medio sólido que contiene agar (1,5%), sales esenciales mínimas M9 (véase, Miller, *Experiments in Molecular Genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, Nueva York, 1972), glucosa (0,4%), metionina (50 µg/mL), y con (permisiva) o sin (no permisiva) pantotenato de calcio (1µM). La falta de crecimiento con suplementación de pantotenato de calcio indica toxicidad. El crecimiento sin suplementación de pantotenato de calcio indica la capacidad de la bacteria para metabolizar el compuesto para producir pantotenato o β-alanina.

15 La cepa DV70 se cultivó a 30°C (permisiva) o 42°C (no permisiva) durante 18 horas en medio sólido que contenía agar (1,5%), sales esenciales mínimas M9 (0,4%), metionina (50 µg/mL) y pantotenato de calcio (1µM). La falta de crecimiento a 30°C indica toxicidad. El crecimiento a 42°C indica metabolismo del compuesto y subsiguiente conversión en coenzima A por la bacteria.

20 Los resultados de recuperación de SJ16 para los compuestos de los ejemplos 2, 5, 7 y 12 se muestran en la tabla siguiente. Como resultado "SI" indica que las bacterias estuvieron vivas después de 18 horas. Los compuestos de los ejemplos 2, 5, 7 y 12 no produjeron la recuperación de la cepa DV70.

Ejemplo	DMSO usado	Recuperación de SJ16
2	< 10%	SI
5	> 50%	SI
7	> 60%	SI
12	> 70%	SI*

* Compuesto de ensayo precipitado

25 Ejemplo 16

Se ensayaron los compuestos de los ejemplos 2, 5, 7 y 12 en células humanas inmortalizadas (HEK 293T). La cantidad de acetil-CoA (el resultado posterior del PANK) seguido por la administración de los compuestos de los ejemplos 2, 5, 7 y 12 se midió por espectrometría de masas. Los resultados se muestran en la figura 1.

30 Como se puede observar en la figura 1, el tratamiento de las células HEK 293T con 200µM del compuesto del ejemplo 2 permitió un aumento de 42% en la línea base de la acetil CoA (p < 0,0005). El tratamiento de las células HEK 293T con 20µM del compuesto del ejemplo 7 permitió un aumento de 38% en la línea de base de la acetil CoA (p < 0,005).

Ejemplo 17: Ensayo *in vivo*

35 Se ensayó en los compuestos de la invención la eficacia en ratones *Pank1^{-/-}* (cepa 129SvJ x C57BL/origen 6J) que se compararon con ratones *Pank1^{+/+}* de la misma edad (cepa 129SvJ x C57BL/6J) de la misma camada, con edad de 8-12 semanas. Cada ratón se identificó con una etiqueta de oreja codificada y se pesó en el primer día del ensayo. Cada compuesto se administró a 4-5 ratones por inyección intraperitoneal a una dosis de 1,2 µmoles/g de peso corporal en 5 µL de sulfóxido de dimetilo una vez al día durante 5 días y a continuación los ratones se

mantuvieron en ayuno durante la noche, se pesaron y se les practicó la eutanasia. Los ratones sin tratar recibieron 5 μL de sulfóxido de dimetilo una vez al día durante 5 días y a continuación se les mantuvo en ayuno durante la noche antes de pesarlos y practicarles la eutanasia. Se extirparon los hígados de cada ratón, se congelaron instantáneamente en nitrógeno líquido las alícuotas y se almacenaron a -80°C . En 7 días, las muestras de hígado se descongelaron sobre hielo, se pesaron y se analizó el contenido de coenzima A como se describe a continuación. La eficacia se indicó por el aumento estadísticamente significativo de los niveles de coenzima A en el hígado en los ratones *Pank1*^{-/-} en comparación con el hígado de los ratones *Pank1*^{+/+} no tratados y por equivalencia en comparación con los niveles de coenzima A en los ratones *Pank1*^{+/+} no tratados.

Medidas de la CoA: extracción de los fibroblastos y el hígado y derivatización de la coenzima A antes de la cromatografía líquida a alta presión (HPLC)

La extracción de los fibroblastos o del hígado se realizó por modificación de un método descrito previamente (véase, Minkler *et al.*, *Anal. Biochem.*, 376, 275-276, 2008). La derivatización de la coenzima A se realizó por modificación de un método descrito previamente (véase, Shimada *et al.*, *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 659, 227-241, 1994).

El hígado (20-50 mg) se homogeneizó en 2 mL de KOH 1mM y se ajustó el pH a 12 con KOH 0,25M. Los fibroblastos se rascaron de la placa de cultivo y se recogieron en 1 mL de agua que se transfirieron a 200 μL de NaOH 0,25M. El homogenado de hígado se incubó a continuación a 55°C durante 2 horas y las células de fibroblastos se incubaron durante 1 hora a 55°C . El pH se ajustó a pH 8 con Trizma-HCl 1M y se añadieron 10 μL de monobromobimano 100mM (mBBR, Life Technoogies, NY) durante 2 horas en la oscuridad. El medio de reacción se acidificó con ácido acético y se centrifugó a 500 g durante 15 minutos. El sobrenadante se añadió entonces a una columna de 2-(2-piridil)etilo (Supelco) que se equilibró con 1 mL de 50% metanol /2% ácido acético. La columna se lavó con 2 x 1 mL de 50% metanol /2% ácido acético y 1 mL de agua. Las muestras se eluyeron con 2 x 1 mL de formato de amonio 50mM en etanol al 95%. Las muestras se evaporaron en atmósfera de nitrógeno y se volvieron a poner en suspensión en 300 μL de agua. Las muestras se hicieron girar en un filtro de tubo de centrifuga Spin-Z (0,22 μM de acetato de celulosa, Costar) para eliminar cualquier precipitado antes del HPLC.

Cuantificación de la coenzima A por HPLC

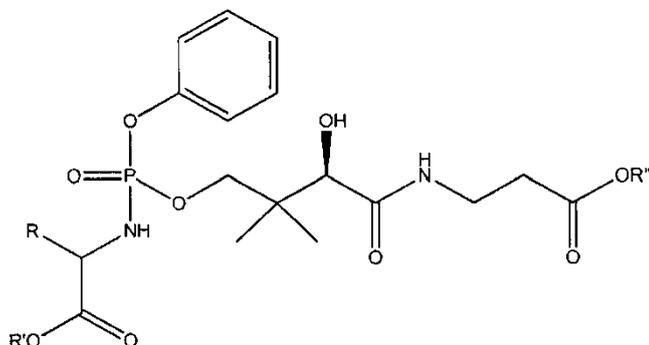
El derivado mBBR de la coenzima A se separó por HPLC en fase inversa usando una columna Gemini C₁₈ 3 μm (150 x 4,60 mm) de Phenomenex (Torrance, CA). El sistema de cromatografía utilizado fue un módulo de separación Waters e2695 con un detector de UV/visible y controlado por un programa Empower 3. El disolvente A era fosfato de potasio 50mM, pH 4,6 y el disolvente B era acetonitrilo al 100%. Se inyectaron 20 μL de muestra en la columna y el caudal fue de 0,5 mL/min. El programa de HPLC fue el siguiente: mezcla de disolventes inicial de 90% de A/10% de B, 0 a 2 minutos isocrático con 10% de B, 2 a 9 minutos de gradiente lineal de 10% de B a 25% de B, 9 a 23 minutos de gradiente cóncavo de 25% de B a 40% de B, 23 a 25 minutos de gradiente lineal de 40% a 10% y 25 a 30 minutos isocrático con 10% de B. El detector se ajustó a λ 393 nm. El área bajo del pico de la coenzima A derivatizada con mBBR se integró y se comparó con una curva de concentración estándar de mBBR-Coenzima A preparado a partir de coenzima A comercial.

La figura 2 describe niveles de mBBR CoA en ratones genéticamente deficientes para PANK seguido por la administración del compuesto del ejemplo 2. Como se puede observar en la figura 2, el compuesto del ejemplo 2 restauró los niveles de CoA a los observados en los ratones normales. Esto también se observa en la tabla siguiente.

	pmoles de mBBR-CoA/mg de hígado		
	Media	EEM	n
WT	522,545	18,279	4
PANK 1 KO	339,560	11,496	5
PANK 1 KO + Ejemplo 2	563,358	44,959	5

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto que tiene la fórmula:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, elegido entre el grupo que consiste en:

R (aminoácido)	R'	R''
Me (L-Ala)	Me	Me
Me (L-Ala)	Et	Bn
Me (L-Ala)	MeCyPr	MeCyPr
MeIndol (L-Trp)	Bn	Et

5

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R, R' y R'' son metilo.

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R es metilo, R' es etilo y R'' es bencilo.

4.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R es metilo, y R' y R'' son metilciclopropilo.

5.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R es 1H-indol-3il-metilo, R' es bencilo y R'' es etilo.

10 6.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7.- La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que la composición farmacéutica es una forma de unidad de dosificación.

15 8.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para usarlo como medicamento para tratar la neurodegeneración asociada con la pantotenato cinasa en un sujeto.

9.- El compuesto para uso según la reivindicación 8, en el que el sujeto padece neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro.

10.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para usarlo como un medicamento para tratar un sujeto que tiene células neuronales con una sobreacumulación de hierro.

20 11.- El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10 en el que el sujeto es un niño.

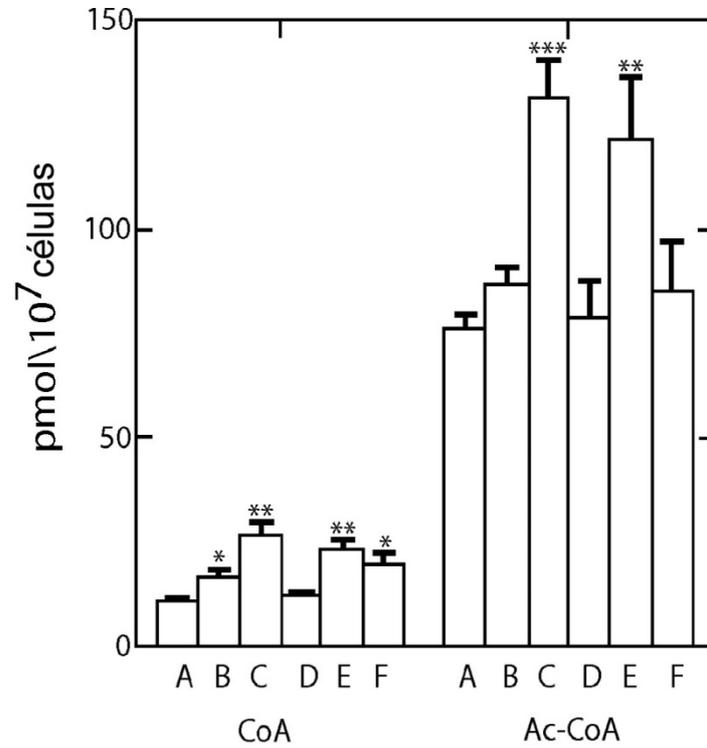
12.- El compuesto para uso según la reivindicación 11, en el que el niño tiene de 10 a 15 años de edad.

13.- El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en el que el sujeto es un adulto.

14.- Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 para usarlo como un medicamento para tratar células o tejido implicados en una patología caracterizada por una función neuronal anormal en un sujeto.

25

Figura 1



A Control
 B Ejemplo 2 (80 μM)
 C Ejemplo 2 (200 μM)
 D Ejemplo 5 (20 μM)
 E Ejemplo 7 (20 μM)
 F Ejemplo 12 (12 μM)

Valor de P
 (significación)
 * P < 0.05
 ** P < 0.005
 *** P < 0.0005

Figura 2

