

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 306**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4458 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.07.2012 PCT/US2012/048641**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO2013016668**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2012 E 12817423 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2736510**

54 Título: **Profármacos de metilfenidato, procesos para la obtención y uso de los mismos**

30 Prioridad:

28.07.2011 US 201161512658 P

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

03.07.2017

73 Titular/es:

**KEMPHARM, INC. (100.0%)
7 Hawkeye Dr., Suite 103
North Liberty, IA 52317, US**

72 Inventor/es:

**GUENTHER, SVEN;
CHI, GUOCHEN;
BERA, BINDU;
MICKLE, TRAVIS y
BERA, SANJIB**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 621 306 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 metilfenidato, procesos para la obtención y uso de los mismos

5 Antecedentes de la invención

El metilfenidato es un psicoestimulante que es un derivado de la anfetamina por sustitución de la cadena. Similar a la anfetamina y a la cocaína, el metilfenidato se dirige al sistema nervioso central, específicamente al transportador de dopamina (DAT) y al transportador de norepinefrina (NET). Se piensa que el metilfenidato actúa al incrementar las concentraciones de dopamina y norepinefrina en la hendidura sináptica, ya que el metilfenidato tiene capacidades de unión al transportador de dopamina (DAT) y al transportador de norepinefrina (NET). Aunque es un derivado de la anfetamina, la farmacología del metilfenidato y la anfetamina difieren, ya que la anfetamina es un sustrato del transporte de dopamina mientras que el metilfenidato funciona como un bloqueador del transporte de dopamina. Como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, el metilfenidato bloquea de esta manera la recaptación de dopamina y norepinefrina (noradrenalina) en las neuronas presinápticas (y posiblemente estimula la liberación de dopamina a partir de las terminales nerviosas de dopamina a altas dosis), con lo cual se incrementan los niveles de dopamina y de norepinefrina en la sinapsis. En algunos estudios *in vitro*, el metilfenidato ha demostrado ser más potente como inhibidor de la captación/recaptación de norepinefrina en comparación con la dopamina. Sin embargo, algunos estudios *in vivo* han indicado que el metilfenidato es más potente en potenciar las concentraciones extracelulares de dopamina que las concentraciones de norepinefrina. A diferencia de la anfetamina, se ha sugerido en la comunidad de investigación científica y/o clínica que el metilfenidato no parece facilitar de manera significativa la liberación de estos dos neurotransmisores de monoamina, a dosis terapéuticas.

Se sabe que existen cuatro isómeros del metilfenidato: *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato, y *l-treo*-metilfenidato. Originalmente, el metilfenidato se comercializó como una mezcla de dos racematos, *d/l-eritro*-metilfenidato y *d/l-treo*-metilfenidato. La investigación posterior mostró que la mayor parte de la actividad farmacológica de la mezcla se asocia con el *treo*-isómero lo que dio como resultado la comercialización del racemato de *treo*-metilfenidato aislado. Posteriormente, la comunidad científica determinó que el *d-treo*-isómero es el responsable principal de la actividad estimulante. En consecuencia, se desarrollaron nuevos productos que contenían únicamente *d-treo*-metilfenidato (conocido además como "*d-treo*-MPH").

Se considera que los estimulantes, que incluyen el metilfenidato ("MPH"), aumentan la actividad del sistema nervioso simpático y/o el sistema nervioso central (CNS). Los estimulantes tales como el MPH y las diversas formas y derivados de este se utilizan para el tratamiento de una variedad de afecciones y trastornos que abarcan predominantemente, por ejemplo, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), obesidad, narcolepsia, supresión del apetito, depresión, ansiedad y/o estado de alerta. El documento núm. US 2002/0132793 A1 se refiere a una formulación de un compuesto de metilfenidato, o un derivado, sal, solvato, profármaco o derivado metabólico de este, farmacéuticamente aceptable para uso médico, en particular para su uso en una cantidad suficiente para mejorar la memoria a largo plazo en un animal.

El metilfenidato está probado actualmente por la administración de alimentos y fármacos de los Estados Unidos ("FDA") para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención y la narcolepsia. El metilfenidato también ha demostrado eficacia para algunas indicaciones fuera de lo aprobado, que incluyen depresión, obesidad y letargo. En algunas modalidades, los conjugados o profármacos de la presente tecnología pueden administrarse para el tratamiento del trastorno de hiperactividad con déficit de atención y la narcolepsia, o cualquier afección que requiera el bloqueo de los transportadores de norepinefrina y/o dopamina.

El trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) en niños se ha tratado con estimulantes durante muchos años. Sin embargo, más recientemente, un incremento en la cantidad de prescripciones para la terapia del ADHD en la población adulta, a veces, ha superado el crecimiento del mercado pediátrico. Aunque existen diversos fármacos actualmente en uso para el tratamiento del ADHD, que incluyen algunos estimulantes y algunos fármacos no estimulantes, el metilfenidato (disponible comercialmente de, por ejemplo, Novartis International AG (localizado en Basilea, Suiza) bajo el nombre comercial Ritalin®) se prescriben comúnmente. Además, durante las pruebas en salones de clases, los compuestos no estimulantes han mostrado que son menos eficaces para mejorar el comportamiento y la atención de niños afectados con ADHD que los derivados de la anfetamina.

El deterioro del comportamiento (rebote o "recaída") se observa en una parte significativa de los niños con ADHD a medida que el medicamento disminuye, típicamente en la tarde o tempranamente en la noche. Los síntomas del rebote incluyen, por ejemplo, irritabilidad, mal humor, peor hiperactividad que en el estado no medicado, tristeza, llanto, y en raros casos episodios psicóticos. Los síntomas pueden disminuir rápidamente o durar varias horas. Algunos pacientes pueden experimentar un rebote/recaída tan severos que el tratamiento debe ser discontinuado. Los efectos del rebote/recaída pueden dar origen, además, a una conducta adictiva al incitar a los pacientes a administrar dosis adicionales del estimulante con la intención de prevenir las respuestas negativas de rebote/recaída anticipadas, y los efectos colaterales.

Los estimulantes, tales como el metilfenidato y la anfetamina, han demostrado en la técnica convencional que muestran efectos noradrenérgicos y dopaminérgicos que pueden conducir a eventos cardiovasculares que comprenden, por

ejemplo, ritmo cardiaco incrementado, hipertensión, palpitaciones, taquicardia y en casos aislados cardiomiopatía, apoplejía, infarto al miocardio y/o muerte súbita. En consecuencia, los estimulantes disponibles actualmente exponen a los pacientes con anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otras indicaciones cardíacas severas, a riesgos para la salud aún mayores, y frecuentemente no se utilizan, o se utilizan con precaución en esta población de pacientes.

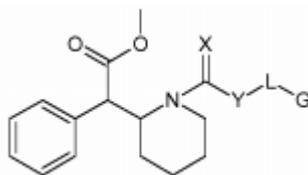
El metilfenidato, como otros estimulantes y derivados de la anfetamina, puede volverse adictivo y es propenso al abuso de sustancias. Se ha informado el abuso oral, y la euforia puede lograrse a través de la administración intranasal e intravenosa.

El metilfenidato tiene, además, una solubilidad limitada en agua, especialmente en forma no conjugada. Las propiedades de biodisponibilidad limitada y solubilidad limitada en agua hacen que la formulación del metilfenidato para la administración oral sea más difícil porque las formas de dosificación para la administración son limitadas. En la técnica existe una necesidad de formas del metilfenidato que sean más biodisponibles y solubles en agua, que mantengan el beneficio farmacológico cuando se administran, en particular mediante la vía oral.

Breve resumen de la invención

Los presentes inventores encontraron que la conjugación covalente del metilfenidato con determinados alcoholes, aminas, oxácidos, tioles o derivados de estos, para proporcionar, por ejemplo, una mejor biodisponibilidad y mayor solubilidad en agua en comparación con el metilfenidato no conjugado. La mayor biodisponibilidad y/o la mayor solubilidad en agua en algunos casos, proporciona al conjugado o profármaco o composición la capacidad de administrarse en formas que no se utilizan fácilmente con el metilfenidato no conjugado. Por ejemplo, la mayor solubilidad del conjugado en agua, en comparación con el metilfenidato no conjugado proporciona al conjugado o profármaco la capacidad de ser administrado en una forma de película delgada o tira orales con mayor capacidad de carga de dosis en comparación con el metilfenidato no conjugado.

En un aspecto, la presente tecnología proporciona una composición que comprende al menos un conjugado de metilfenidato que tiene la estructura:

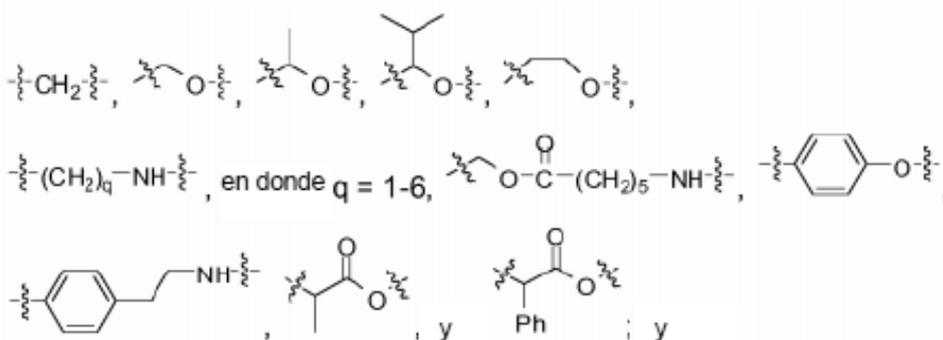


en donde

X es O;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y N;

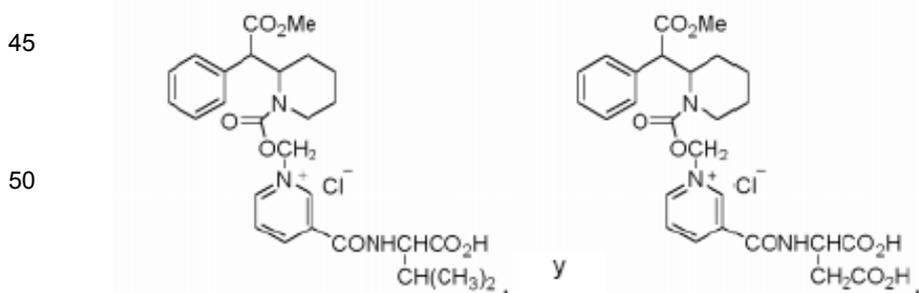
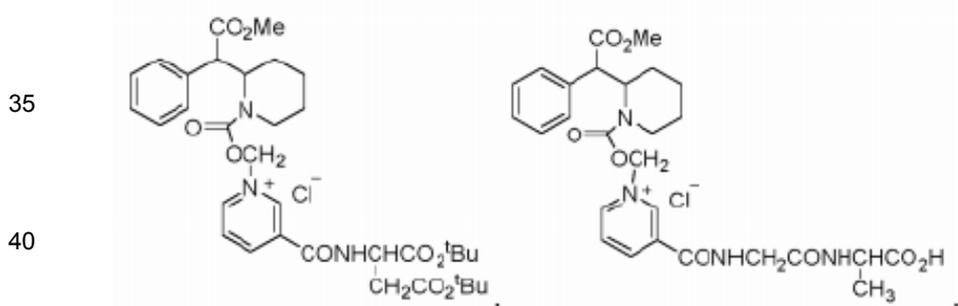
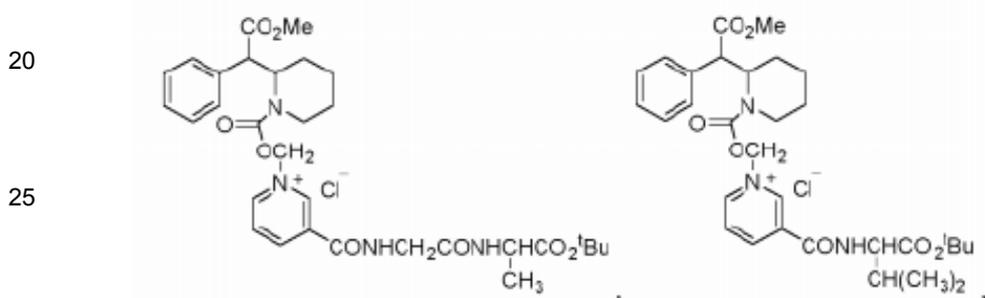
L se selecciona del grupo que consiste en:



G es un derivado de carboxipiridina unido mediante un enlace amida a G2, en donde G se une covalentemente a L mediante su nitrógeno terciario y en donde G2 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos estándar, aminoácidos no estándar y aminoácidos sintéticos.

En una modalidad, la carboxipiridina se selecciona del grupo que consiste en ácido nicotínico, ácido isonicotínico, y ácido picolínico. En una modalidad, el aminoácido se selecciona del grupo que consiste en 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. En una modalidad, el conjugado es una forma de sal aniónica, anfotérica, zwitteriónica o catiónica, farmacéuticamente aceptable, o mezclas de sales de estas. En una modalidad, la forma de sal aniónica se selecciona del grupo que consiste en acetato, *l*-

aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, *d*-camsilato, *l*-camsilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, *d*-lactato, *l*-lactato, *d,l*-lactato, *d,l*-malato, *l*-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, *d*-tartrato, *l*-tartrato, *d,l*-tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, *d*-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, adentato, etil sulfato, furato, fusidato, galactarato, galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato, hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metansulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato. En una modalidad, la forma de sal catiónica se selecciona del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, o trometamina. En una modalidad, la composición está en la forma que comprende una tableta, una cápsula, un comprimido oblongo, una pastilla para chupar, una píldora, un polvo oral, una solución, una tira delgada, una película delgada oral (OTF), una tira oral, una película rectal, un parche transdérmico, un jarabe, una suspensión, un compuesto para inhalación o un supositorio. En una modalidad, el conjugado se selecciona del grupo que consiste en:



En un segundo aspecto, la presente tecnología proporciona una composición del primer aspecto para usar en un método de tratamiento para un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que se seleccionan del grupo que consiste en trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de déficit de atención, trastorno de espectro autista, autismo, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno de la alimentación, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, narcolepsia, síndrome de taquicardia ortostática postural, letargo y daño neural y obesidad; el método comprende administrar oralmente a un paciente una cantidad con eficacia farmacéutica de la composición.

En modalidades adicionales, se considera que las composiciones de la presente tecnología muestren inesperadamente una tasa de liberación equivalente al metilfenidato libre o no modificado. En una modalidad, se considera que la

composición de la presente tecnología muestran sorprendentemente una tasa de liberación más lenta en el tiempo en comparación con el metilfenidato no modificado.

5 Aún en otras modalidades, se considera que los conjugados o profármacos de la presente tecnología muestran inesperadamente un aumento en la absorción cuando se administran oralmente en comparación con el metilfenidato no modificado. Adicionalmente, se considera que los conjugados o profármacos de la presente tecnología sorprendentemente tienen un aumento de la biodisponibilidad en comparación con el metilfenidato no modificado.

10 Aún en otra modalidad, se considera que los conjugados o profármacos de la presente tecnología muestran sorprendentemente una menor variabilidad entre pacientes en el perfil farmacocinético (PK) oral cuando se comparan con el metilfenidato no conjugado.

15 Aún en otra modalidad, los conjugados o profármacos de la presente tecnología se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un aumento de la AUC en comparación con el metilfenidato no conjugado, cuando se administran oralmente a dosis equimolares. Aún en otras modalidades, los conjugados o profármacos se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un aumento inesperado de la C_{max} en comparación con el metilfenidato no conjugado cuando se administran oralmente a dosis equimolares.

20 Aún en otras modalidades, los conjugados o profármacos de la presente tecnología se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un aumento sorprendente de la C_{max} y un aumento de la AUC en comparación con el metilfenidato no conjugado, cuando se administran oralmente a dosis equimolares.

25 Aún en otra modalidad alternativa, los conjugados o profármacos de la presente tecnología proporcionan una reducción de los efectos colaterales en comparación con el metilfenidato no conjugado cuando se administran a dosis equimolares, y se contemplan además en algunos aspectos alternativos para proporcionar una reducción del potencial de abuso en comparación con el metilfenidato no conjugado.

30 Además, se considera que los conjugados o profármacos de la presente tecnología proporcionan además, de manera inesperada, una cantidad suficiente para proporcionar una T_{max} prolongada en comparación con el metilfenidato no conjugado cuando se administran a dosis equimolares, y/o proporcionan una T_{max} equivalente en comparación con el metilfenidato no conjugado cuando se administran a dosis equimolares.

35 En una modalidad adicional, se considera que una o más composiciones o profármacos de la presente tecnología proporcionan un aumento de la solubilidad en agua del conjugado o profármaco basados en el metilfenidato, en comparación con el metilfenidato no conjugado. En otra modalidad, se considera que el aumento de la solubilidad en agua permite que el profármaco o conjugado se formen en determinadas formas de dosificación a concentraciones más altas, potencias o dosificación más altas o capacidades de carga de dosis más altas que el metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, tales formas de dosificación incluyen, por ejemplo, películas o tiras delgadas orales.

40 Aún en otra modalidad adicional, se considera que la administración de una o más composiciones o conjugados o profármacos basados en metilfenidato proporcionan una reducción de la variabilidad entre pacientes de las concentraciones plasmáticas de metilfenidato, y se considera que tienen un mejor perfil de seguridad en comparación con el metilfenidato no conjugado.

45 En una modalidad adicional, se contempla que una o más composiciones de profármacos o conjugados basados en metilfenidato de la presente tecnología muestran una reducción o prevención de la actividad farmacológica cuando se administran por vías parenterales, o una reducción de la concentración plasmática o sanguínea reducida del metilfenidato liberado cuando se administran intranasalmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente o rectalmente, en comparación con el metilfenidato no conjugado libre cuando se administran en cantidades equimolares.

50 Aún en otra modalidad, la composición de profármaco o conjugado basado en metilfenidato tiene un perfil de liberación prolongada o controlada, según se mide por las concentraciones plasmáticas del metilfenidato liberado, en comparación con el metilfenidato no conjugado cuando se administran oralmente en dosis equimolares. En algunas modalidades, la concentración plasmática del metilfenidato liberado del conjugado o profármaco podría incrementarse más lentamente y en un periodo de tiempo más prolongado después de la administración oral, lo que da como resultado un retraso en la concentración plasmática máxima del metilfenidato liberado y una duración de acción más prolongada en comparación con el metilfenidato no conjugado.

60 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Estructuras químicas de algunos hidroxibenzoatos para usar en la elaboración de los conjugados descritos en el presente documento.

65 Figura 2. Estructuras químicas de algunos ácidos heteroaril carboxílicos para usar en la elaboración de los conjugados descritos en el presente documento.

- Figura 3. Estructuras químicas de algunos fenilacetatos para usar en la elaboración de los conjugados descritos en el presente documento.
- 5 Figura 4. Estructuras químicas de algunos bencilacetatos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- Figura 5. Estructuras químicas de algunos cinamatos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- 10 Figura 6. Estructuras químicas de algunos ácidos dicarboxílicos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- Figura 7. Estructuras químicas de algunos ácidos tricarboxílicos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- 15 Figura 8. Estructuras químicas de algunos oxácidos inorgánicos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- 20 Figura 9. Estructuras químicas de algunos derivados de oxácidos inorgánicos para usar en la fabricación de los conjugados descritos en el presente documento.
- Figura 10. Estructuras químicas de algunos aminoácidos estándar para usar en la fabricación de los conjugados de la presente tecnología.
- 25 Figura 11. Estructuras químicas de algunos aminoácidos no estándar para usar en la fabricación de los conjugados de la presente tecnología.
- Figura 12. Estructuras químicas de algunos aminoácidos sintéticos para usar en la fabricación de los conjugados de la presente tecnología.
- 30 Figura 13. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado nicotinato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 35 Figura 14. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado fosfato-CH₂OCO-MPH (datos combinados de tres estudios) con el metilfenidato no conjugado en ratas (datos combinados de seis estudios).
- Figura 15. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado fosfato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 40 Figura 16. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado galato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado (datos combinados de seis estudios) en ratas.
- Figura 17. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado galato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 45 Figura 18. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado lactato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 50 Figura 19. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp y MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- Figura 20. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala y Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 55 Figura 21. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- Figura 22. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-O^tBu y MPH-CO₂CH₂-nicotinato con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 60 Figura 23. Curvas de la PK intranasal que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-O^tBu con el metilfenidato no conjugado en ratas.
- 65 Figura 24. Curvas de la PK oral que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-nicotinato con el metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 25. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, MPH-CO₂CH₂-nicotinamida y MPH-CO₂CH₂-piridina con el metilfenidato no conjugado en ratas.

5 Figura 26. Curvas de la PK intranasal que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-nicotinamida con el metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 27. Curvas de la PK intranasal que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-piridina con el metilfenidato no conjugado en ratas.

10 Figura 28. Curvas de la PK por vía intravenosa, que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-nicotinamida con el metilfenidato no conjugado en ratas.

15 Figura 29. Curvas de la PK por vía intravenosa que comparan el conjugado MPH-CO₂CH₂-piridina con el metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 30. Curvas de la PK oral que comparan los conjugados isonicotinato-CH₂OCO-MPH y fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-MPH con el metilfenidato no conjugado en ratas.

20 Descripción detallada de la invención

El uso del término "metilfenidato" en la presente descripción se entiende que incluye cualquiera de las formas estereoisoméricas del metilfenidato (MPH), que incluyen los cuatro estereoisómeros: *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato y *l-treo*-metilfenidato y las sales y derivados de estos. El metilfenidato puede intercambiarse con fenil(piperidin-2-il)acetato de metilo. El término "metilfenidato" incluye todas las formas de sales. El metilfenidato se conoce además por su nombre comercial Ritalin®, Ritalin® SR, Methylin®, Methylin® ER (todos disponibles comercialmente de Novartis International AG, de Basilea, Suiza). El metilfenidato usado en la presente tecnología puede ser cualquier estereoisómero del metilfenidato, que incluyen, pero sin limitaciones, *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato y *l-treo*-metilfenidato. En algunas modalidades, el metilfenidato puede ser una mezcla de dos o más racematos, por ejemplo, pero sin limitaciones, *d/l-eritro*-metilfenidato, *d/l-treo*-metilfenidato. En algunas modalidades preferidas, los conjugados contienen *treo*-metilfenidato racémico. En otras modalidades preferidas, los conjugados contienen un único isómero de *d-treo*-metilfenidato. Los conjugados de profármacos pueden ser opcionalmente mezclas ópticamente activas de los isómeros, mezclas racémicas, isómeros simples o combinaciones de estos.

35 Como se usa en la presente descripción, las frases tales como "disminuido", "reducido", "disminución" o "menor" se entiende que incluyen al menos aproximadamente un cambio del 10 % en la actividad farmacológica, el área bajo la curva (AUC) y/o la concentración plasmática máxima (C_{max}) con mayores cambios porcentuales que se prefieren para la reducción en el potencial de abuso y el potencial de sobredosis de los conjugados de la presente tecnología en comparación con el metilfenidato no conjugado. Por ejemplo, el cambio puede ser además mayor de aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o incrementos en estos.

45 Como se usa en la presente descripción, el término "profármaco" se refiere a una sustancia convertida de una forma inactiva de un fármaco a una forma activa en el cuerpo por una reacción química o biológica. En la presente tecnología, el profármaco es un conjugado de al menos un fármaco, el metilfenidato, y un derivado de carboxipiridina como se especifica en la reivindicación 1. Por lo tanto, los conjugados de la presente tecnología son profármacos y los profármacos de la presente tecnología son conjugados.

50 Los profármacos son frecuentemente útiles debido a que, en algunas modalidades, éstos pueden ser más fáciles de administrar o procesar que el fármaco original. Estos pueden, por ejemplo, tener mayor biodisponibilidad mediante la administración oral mientras que el fármaco original no. El profármaco puede tener también una mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Una modalidad de un profármaco será un conjugado de metilfenidato que se metaboliza para revelar la porción activa. En determinadas modalidades, después de la administración en vivo, un profármaco se convierte químicamente a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente más activa del compuesto. En determinadas modalidades, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de manera que el compuesto activo será regenerado después de la administración en vivo. El profármaco se diseña para alterar el metabolismo o las características de transporte de un fármaco en determinadas modalidades, para enmascarar efectos colaterales o la toxicidad, para mejorar la biodisponibilidad y/o la solubilidad en agua, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco en otras modalidades diferentes.

65

La presente tecnología proporciona una composición que comprende al menos un conjugado. El al menos un conjugado es un conjugado de metilfenidato y una amina particular, es decir, un derivado de carboxipiridina como se especifica en la reivindicación 1, en donde el derivado de carboxipiridina se une al metilfenidato mediante el enlazador -C(O)-Y-L- como se especifica en la reivindicación 1.

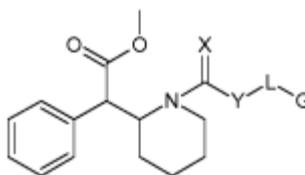
5 En dependencia del enlazador y la amina conjugada al metilfenidato, el al menos un conjugado o profármaco formado puede ser un ácido neutro (no cargado), libre, una base libre o una sal aniónica o catiónica farmacéuticamente aceptables o mezcla de sales con cualquier proporción entre los componentes positivos y negativos. Estas formas de sales aniónicas pueden incluir, pero sin limitaciones, por ejemplo, acetato *l*-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, *d*-cansilato, *l*-cansilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, *d*-lactato, *l*-lactato, *d,l*-lactato, *d,l*-malato, *l*-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, *d*-tartrato, *l*-tartrato, *d,l*-tartrato, mesotartrato, benzoato, gluceptato, *d*-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefillinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, adentato, etil sulfato, furato, fusidato, galáctarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metansufonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, cansilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, o undecilenato. Las formas de sales catiónicas pueden incluir, pero sin limitaciones, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, o trometamina.

25 Sin desear estar limitados a la siguiente teoría, se considera que los profármacos/conjugados de la presente tecnología sufren hidrólisis enzimática del enlace éster/carbamato en vivo, lo que conduce posteriormente a una reacción en cascada que da como resultado la regeneración rápida del metilfenidato. Las aminas u oxácidos producidos de esta manera no son tóxicos y tienen muy baja toxicidad a los niveles de dosis dados y preferentemente son fármacos conocidos, productos naturales, metabolitos o compuestos GRAS (reconocidos generalmente como seguros) (por ejemplo, conservantes, colorantes, saborizantes, etcétera) o miméticos no tóxicos o derivados de estos.

30 Estructuras y definiciones generales

Las abreviaturas para los componentes de los conjugados de la presente tecnología incluyen: MPH significa metilfenidato; MPH•HCl significa clorhidrato de metilfenidato; Asp significa aspartato; Val significa valina; ^tBu significa *ter*-butilo; Et significa etilo.

35 La estructura general de los conjugados o profármacos del metilfenidato de la presente tecnología se representa por la siguiente fórmula:



45 en donde X, Y, L, y G son como se definieron anteriormente.

50 Oxácidos

Los oxácidos (es decir, oxiácidos, oxo ácidos, oxi-ácidos, oxácidos) son una clase de compuestos que contienen oxígeno, al menos otro elemento, y al menos un hidrógeno unido al oxígeno, y que producen una base conjugada por pérdida del ion o iones de hidrógeno positivos (protones). Los oxácidos pueden categorizarse en ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y sus derivados. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos están muy difundidos en la naturaleza (de origen natural), pero los ácidos carboxílicos también pueden ser no naturales (sintéticos). Los ácidos carboxílicos pueden categorizarse en numerosas clases en base a su estructura molecular o fórmula, y muchas de las diferentes clases pueden trasladarse.

60 Sin desear limitar el alcance a una clasificación, los ácidos carboxílicos pueden agruparse en las siguientes categorías: ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos arilcarboxílicos, ácidos dicarboxílicos, ácidos policarboxílicos, y aminoácidos.

65 Los ácidos carboxílicos alifáticos adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, acetilénicos, sustituidos (por ejemplo, con alquilo, hidroxilo, metoxi, halogenados, etcétera), que contienen heteroátomos o que contienen anillos. Los ejemplos adecuados de ácidos carboxílicos saturados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos metanoico, etanoico, propanoico, butanoico, pentanoico, hexanoico, heptanoico, octanoico, 2-propilpentanoico, nonanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico,

hexadecanoico, heptadecanoico, octadecanoico, o eicosanoico. Los ácidos carboxílicos monoinsaturados adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos 4-decenoico, 9-decenoico, 5-lauroleico, 4-dodecenoico, 9-tetradecenoico, 5-tetradecenoico, 4-tetradecenoico, 9-hexadecenoico, 6-hexadecenoico, 6-octadecenoico, o 9-octadecenoico.

5 Los ácidos carboxílicos poliinsaturados adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos sórbico, octadecadienoico, octadecatrienoico, octadecatetraenoico, eicosatetraenoico, eicosapentaenoico, docosapentaenoico, o docosahexaenoico. Los ácidos carboxílicos acetilénicos adecuados incluyen, pero sin limitaciones ácidos octadecinoico, octadeceninoico, 6,9-octadeceninoico, heptadeceninoico, tridecatetraendiinoico, tridecadietriinoico, octadecadiendiinoico, heptadecadiendiinoico, octadecadiendiinoico, octadecendiinoico, u octadecetriinoico.

15 Los ácidos carboxílicos sustituidos, adecuados, incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos metilpropanoico, isovalérico, metilhexadecanoico, 8-metil-6-nonenoico, metiloctadecanoico, trimetiloctacosanoico, trimetiltetradecanoico, heptametiltriacontanoico, tetrametilhexadecanoico, tetrametilpentadecanoico, láctico, glicérico, glicólico, treónico, 3-hidroxipropiónico, hidroxioctadecatrienoico, hidroxioctadecenoico, hidroxitetradecanoico, 2-hidroxibutírico, 3-hidroxibutírico, 4-hidroxibutírico, 4-hidroxipentanoico, hidroxioctadecadiendiinoico, hidroxioctadecadienoico, 10-hidroxidecanoico, hidroxidecenoico, hidroxieicosenoico, hidroxieicosadienoico, hidroxihexadecanoico, dihidroxitetradecanoico, dihidroxidocosanoico, hidroxidocosanoico, trihidroxioctadecanoico, trihidroxihexadecanoico, trihidroxieicosahexaenoico, trihidroxieicosapentaenoico, 2-metoxi-5-hexadecenoico, 2-metoxi-hexadecanoico, 7-metoxi-4-tetradecenoico, 9-metoxipentadecanoico, 11-metoxiheptadecanoico, 3-metoxidocosanoico, diacetoxidocosanoico, 2-acetoxidocosanoico, 2-acetoxitetradecanoico, 2-acetoxihexacosanoico, 9-oxononanoico, oxodecanoico, oxododecenoico, hidroxioxodecenoico, 10-oxo-8-decenoico, fluorooctadecenoico, fluorodecanoico, fluorotetradecanoico, fluorohexadecanoico, fluorooctadecadienoico, clorohidroxihexadecanoico, clorohidroxioctadecanoico, diclorooctadecanoico, 3-bromo-2-nonaenoico, 9,10-dibromooctadecanoico, 9,10,12,13-tetrabromooctadecanoico, 10-nitro-9,12-octadecadienoico, 12-nitro-9,12-octadecadienoico, 9-nitro-9-octadecenoico, 9-oxo-2-decenoico, 9-oxo-13-octadecenoico, oxooctadecatrienoico, 15-oxo-18-tetradecenoico, 17-oxo-20-hexacosenoico, o 19-oxo-22-octacosenoico.

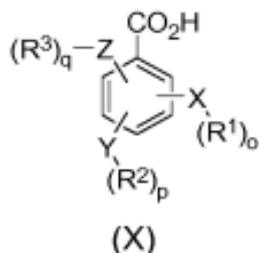
30 Los ejemplos adecuados de los ácidos carboxílicos que contienen heteroátomos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos 9-(1,3-nonadienoxi)-8-nonenoico, 9-(1,3,6-nonatrienoxi)-8-nonenoico, 12-(1-hexenoxi)-9,11-dodecadienoico, 12-(1,3-hexadienoxi)-9,11-dodecadienoico, 2-dodecilsulfanilacético, 2-tetradecilsulfanilacético, 3-tetradecilsulfanilprop-2-enoico, o 3-tetradecilsulfanilpropanoico. Los ejemplos adecuados de ácidos carboxílicos que contienen anillos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos 10-(2-hexilciclopropil)decanoico, 3-(2-[6-bromo-3,5-nondienilciclopropil]propanoico, 9-(2-hexadecilciclopropilideno)non-5-enoico, 8-(2-octil-ciclopropenil)octanoico, 7-(2-octil-1-ciclopropenil)heptanoico, 9,10-epoxioctadecanoico, 9,10-epoxi-12-octadecenoico, 12,13-epoxi-9-octadecenoico, 14,15-epoxi-11-eicosenoico, 11-(2-ciclopenten-1-il)undecanoico, 13-(2-ciclopenten-1-il)tridecanoico, 13-(2-ciclopentenil)-6-tridecenoico, 11-ciclohexilundecanoico, 13-ciclohexiltridecanoico, 7-(3,4-dimetil-5-pentilfuran-2-il)heptanoico, 9-(4-metil-5-pentilfuran-2-il)nonanoico, 4-[5]-laderan-butanoico, 6-[5]-laderan-hexanoico, o 6-[3]-laderan-hexanoico.

40 Los ácidos arilcarboxílicos adecuados incluyen, por ejemplo, compuestos que contienen al menos un grupo carboxilo unido a un anillo aromático. Los ácidos arilcarboxílicos adecuados pueden incluir, pero sin limitaciones, por ejemplo:

- a) ácidos arilcarboxílicos en donde el grupo de ácido carboxílico se une directamente a la porción arilo, que incluyen, pero sin limitaciones, benzoatos o ácidos heterarilcarboxílicos;
- b) ácidos arilcarboxílicos en donde el grupo de ácido carboxílico está separado por un átomo de carbono de la porción arilo, que incluyen, pero sin limitaciones, ácidos fenilpropiónicos ramificados, u otros derivados de fenilacetato; o
- c) ácidos arilcarboxílicos en donde el grupo de ácido carboxílico está separado por dos átomos de carbono de la porción arilo, los cuales incluyen, pero sin limitaciones, bencilacetatos, derivados sustituidos de estos o análogos del ácido cinámico.

50 Benzoatos

Los benzoatos comunes adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido benzoico, o hidroxibenzoatos (por ejemplo, análogos del ácido salicílico). La estructura general de los benzoatos se muestra en la fórmula (X):



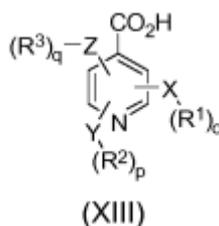
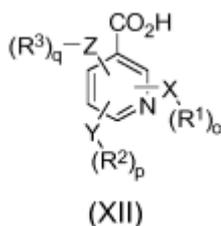
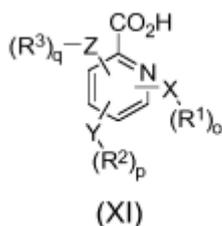
en donde X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente de un grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente, por ejemplo, de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalqueniilo o cicloalquinilo; o, p, q pueden ser independientemente 0 o 1; x es un número entero entre 1 y 10.

Los benzoatos son comunes en la naturaleza y pueden encontrarse en su forma libre, o como una sal, o como ésteres y amidas. Numerosos análogos de ácido benzoico se usan también en la industria alimenticia y farmacéutica. Algunos de los benzoatos más abundantes son derivados con grupos hidroxilo. La función hidroxilo puede estar presente en su forma libre o cubierto con otra porción química, preferentemente, pero sin limitaciones, grupos metilo o acetilo. El anillo de fenilo puede tener sustituyentes adicionales.

Los benzoatos adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido benzoico, o hidroxibenzoatos (por ejemplo, análogos del ácido salicílico). Los ejemplos adecuados de los hidroxibenzoatos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido *o,m,p*-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido *o,m,p*-timótico, diflusinal, ácido *o,m,p*-anísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatecuico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 4-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido 5-hidroxi-3-metoxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, 2,4,5- trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-dimetilgálico, ácido siríngico, o ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico. Algunas estructuras de hidroxibenzoatos adecuados pueden encontrarse en la Figura 1.

Ácidos heteroarilcarboxílicos

Adecuadamente, el heteroátomo de los productos naturales comunes y sus metabolitos es el nitrógeno. Las estructuras generales de los ácidos heteroaril carboxílicos y sus derivados se ilustran en las fórmulas (XI), (XII) y (XIII):



en donde X, Y, y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalqueniilo o cicloalquinilo; o, p, q pueden ser independientemente 0 o 1; x es un número entero entre 1 y 10.

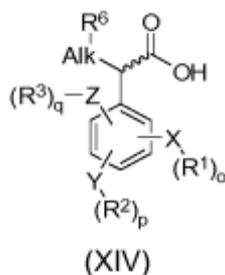
Los compuestos heterocíclicos de nitrógeno se encuentran comúnmente en la naturaleza y están involucrados en diversas funciones biológicas en plantas y animales. Los ejemplos adecuados de ácidos heteroaril carboxílicos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, derivados de piridina, algunos de los cuales juegan un papel importante en el metabolismo del nicotinato y del triptófano. En estos compuestos, un átomo de carbono del anillo de fenilo se sustituye por un átomo de nitrógeno. Además del grupo carboxilo, este conjunto de compuestos puede tener sustituyentes adicionales, preferentemente pero sin limitaciones, grupos hidroxilo.

Los ejemplos adecuados de ácidos heteroarilcarboxílicos incluyen, pero sin limitaciones, ácido nicotínico (niacina), ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxicolínico, ácido 6-hidroxicotínico, ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxicotínico, ácido quinurénico, ácido xanturénico, ácido 6-hidroxicinurénico, ácido 8-metoxicinurénico, ácido 7,8-dihidroxicinurénico, o ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidroxicinurénico. Algunas estructuras de ácidos heteroaril carboxílicos adecuados pueden encontrarse en la Figura 2.

Ácidos arilcarboxílicos

Los ácidos carboxílicos adecuados con un grupo carboxilo separado por un carbono de la porción arilo incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácidos fenilpropínicos ramificados (es decir, 2-metil-2-fenilacetatos) u otros derivados de fenilacetato, por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula general como se describe en la fórmula (XIV) más abajo. En algunas modalidades, el ácido carboxílico es un fenilacetato, un fenilpropionato ramificado, un fenilpropionato no ramificado (bencilacetato), un fenilpropenoato (cinamato), sales de estos, derivados de estos, o combinaciones de

estos. Los ejemplos adecuados de estos compuestos incluyen, pero sin limitaciones, determinados tipos de AINE (Fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como profenos o metabolitos de tirosina (tales como piruvato de p-hidroxifenilo), entre otros. La estructura general de los ácidos fenilpropiónicos u otros derivados del fenilacetato se muestra en la fórmula (XIV):



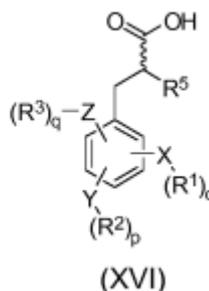
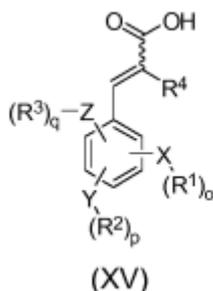
en donde X, Y, y Z pueden seleccionarse independientemente del grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x$; R^1 , R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q pueden ser independientemente 0 o 1; Alk es una cadena de alquilo $-(CH_2)_n$ donde n puede ser 0 o 1; x es un número entero entre 1 y 10; y R^6 se selecciona de H, OH o carbonilo.

Fenilacetatos

Los ácidos fenilacéticos abarcan diversos subconjuntos de productos naturales, metabolitos y productos farmacéuticos. Uno de tales subconjuntos farmacéuticos son los "profenos", un tipo de AINE y derivados de determinados ácidos fenilpropiónicos (es decir, análogos del ácido 2-metil-2-fenilacético). Algunos otros fenilacetatos tienen funciones centrales en el metabolismo de la fenilalanina y la tirosina. Los fenilacetatos adecuados incluyen, pero sin limitaciones, ácido fenilacético (ácido hidratópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatecuico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanílico, ácido homoisovanílico, ácido homoverátrico, ácido atrópico, ácido *d,l*-trópico, diclofenaco, ácido *d,l*-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-*d,l*-mandélico, ácido vainilil-*d,l*-mandélico, ácido isovanilil-*d,l*-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno o naproxeno. Algunas estructuras de fenilacetatos adecuados pueden encontrarse en la Figura 3.

Bencilacetatos y cinamatos

Los ácidos arilcarboxílicos de la categoría (c) incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, bencilacetatos, derivados sustituidos de estos o análogos de ácido cinámico, por ejemplo compuestos con las formulas generales (XV) y (XVI) más abajo:



en donde X, Y y Z pueden seleccionarse independientemente de un grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x$; R^1 , R^2 y R^3 pueden seleccionarse independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q pueden ser independientemente 0 o 1; x es un número entero de 1 a 10; R^4 es H u OH, y R^5 es H, OH o carbonilo. Ambas clases de compuestos son abundantes en la naturaleza en la forma de productos naturales o metabolitos (por ejemplo, metabolismo de la fenilalanina). El grupo carboxilo puede unirse directamente al anillo aromático o estar separado por una cadena alquilo o alquenilo. La longitud de la cadena del grupo alquilo o alquenilo no debe exceder preferentemente dos átomos de carbono no ramificados, pero sin limitaciones en el número de átomos sobre las cadenas laterales potenciales o los grupos funcionales adicionales.

5 Arilo incluye tanto un arilo con carbono solamente como grupos arilo con heteroátomos (heteroarilo). El grupo arilo o heteroarilo que se conecta directamente o a través de una cadena alquilo o alqueno al grupo funcional carboxilo, debe ser preferentemente un anillo de 6 miembros y debe contener preferentemente ninguno o un heteroátomo. Los expertos en la técnica apreciarán que los anillos aromáticos o alifáticos sustituidos o no sustituidos, adicionales, pueden fusionarse a tal porción heteroarilo o arilo de 6 miembros.

10 Los bencilacetatos se definen por un grupo etileno entre el grupo funcional carboxilo y el anillo de fenilo. La cadena de alquilo y la porción arilo pueden tener, por ejemplo, sustituyentes, preferentemente grupos hidroxilo. Algunos compuestos de esta clase pueden encontrarse en el metabolismo de la fenilalanina. Los ejemplos adecuados de bencilacetatos incluyen pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido bencilacético, ácido melilótico, ácido 3-hidroxifenilpropanoico, ácido 4-hidroxifenilpropanoico, ácido 2,3-dihidroxifenilpropanoico, ácido *d,l*-fenil láctico, ácido *o,m,p*-hidroxi-*d,l*-fenil-láctico, o ácido fenilpirúvico. Algunas estructuras de bencilacetatos adecuados pueden encontrarse en la Figura 4.

15 Los ácidos cinámicos (ácidos 3-fenilacrílicos) son análogos insaturados de ácidos bencilacéticos, los cuales se encuentran ubicuamente en plantas y frutas. Los cinamatos se presentan en dos formas isoméricas: *cis* (*Z*) y *trans* (*E*). Los cinamatos pueden usarse en cualquier forma isomérica, pero están preferentemente en la configuración *trans*. De manera similar a los bencilacetatos, los derivados del ácido cinámico pueden estar sustituidos en la porción alqueno o arilo de la molécula. Los sustituyentes preferidos son los grupos hidroxilo y metoxi. Determinados cinamatos juegan un papel clave en el metabolismo de la fenilalanina. Algunos cinamatos adecuados incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido cinámico, ácido *o,m,p*-cumárico, ácido 2,3-dihidroxicinámico, 2,6-dihidroxicinámico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido 5-hidroxiferúlico, ácido sinápico, o ácido 2-hidroxi-3-fenilpropenoico. Las estructuras de cinamatos adecuados pueden encontrarse en la Figura 5.

25 Ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos.

Los ácidos dicarboxílicos son compuestos con dos grupos carboxilo con una fórmula general de HOOC-R-COOH, donde R puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino o arilo, o derivados de estos. Los ácidos dicarboxílicos pueden tener cadenas de carbono lineales o cadenas de carbono ramificadas. La longitud de la cadena de carbono puede ser corta o
30 larga. Los ácidos policarboxílicos son ácidos carboxílicos con tres o más grupos carboxilo. Los ejemplos adecuados de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos incluyen, pero sin limitaciones, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebáico, brasílico, tápsico, málico, tartárico, dihidroximesoxálico, α -hidroxiglutarico, metilmalónico, meglutol, diaminopimélico, carbamoil aspártico, fumárico, maleico, mesacónico, 3-metilglutacónico, traumático, ftálico, isoftálico, tereftálico, dipicolínico, cítrico, isocítrico, carbalílico o trimésico. Algunas estructuras de ácidos dicarboxílicos adecuados pueden encontrarse en la Figura 6 y algunas estructuras de ácidos tricarboxílicos adecuados pueden encontrarse en la Figura 7.

Oxácidos inorgánicos

40 Los oxácidos inorgánicos contienen un grupo -OH (por ejemplo, ácido fosfórico) o éstos pueden ser derivados orgánicos o inorgánicos de los mismos (por ejemplo, fosfonatos, difosfatos). Algunos ejemplos adecuados de oxácidos inorgánicos y sus derivados incluyen, pero sin limitaciones, fosfatos, fosfonatos, fosfinatos, fosforamidatos, fosforamiditos, difosfatos, trifosfatos, bifosfonatos, fosforotioatos, fosforoditioatos, fosfitos, sulfatos, sulfonatos, sulfamatos, sulfitos, tiosulfatos, tiosulfitos, sulfinatos, nitrato, nitrito, boratos, boronatos, hipoclorito, carbonatos, o carbamatos. Las
45 estructuras generales de algunos oxácidos inorgánicos pueden encontrarse en la Figura 8 y las estructuras de algunos derivados orgánicos o inorgánicos de los oxácidos inorgánicos pueden encontrarse en la Figura 9.

Las modalidades preferidas incluyen uno o más oxácidos inorgánicos que son ésteres de fosfato. Las modalidades más preferidas incluyen oxácidos inorgánicos que son monoésteres de fosfato, aún con mayor preferencia ácido fosfórico.

50 Los oxácidos preferidos adicionales incluyen ácidos grasos, ácidos hidroxicarboxílicos, aminoácidos, ácidos fosfóricos opcionalmente esterificados y ácidos dicarboxílicos opcionalmente esterificados. Los oxácidos de mayor preferencia son ácidos carboxílicos de 2 a 24 átomos de carbono, ácidos arilcarboxílicos, ácido aminocaproico, ácido fosfórico, aminoácidos estándar y aminoácidos no estándar.

55 Aminoácidos

Los aminoácidos son uno de los bloques de construcción más importantes de la vida. Constituyen la subunidad estructural de proteínas, péptidos, y muchos metabolitos secundarios. Además de los 22 aminoácidos estándar (proteínogénicos) que forman la cadena principal de las proteínas, existen cientos de otros aminoácidos naturales (no estándar) que se han descubierto ya sea en forma libre o como componentes en productos naturales. Los aminoácidos usados en algunas modalidades de los conjugados o profármacos de esta invención incluyen aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos (no naturales), y sus derivados.

65 Aminoácidos estándar

Existen actualmente 22 aminoácidos estándar o proteínogénicos conocidos que constituyen las unidades monoméricas de las proteínas y son codificados en el código genético. Los aminoácidos estándar incluyen 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. Estos aminoácidos estándar tienen la estructura general mostrada en la Figura 10, donde R representa la cadena lateral en el carbono α .

Aminoácidos no estándar

Los aminoácidos no estándar pueden encontrarse en las proteínas creadas mediante modificaciones químicas de los aminoácidos estándar ya incorporados en las proteínas. Este grupo incluye además los aminoácidos que no se encuentran en las proteínas, pero están todavía presentes en organismos vivos, ya sea en su forma libre o unidos a otras entidades moleculares. Los aminoácidos no estándar aparecen principalmente como intermediarios en las vías metabólicas de los aminoácidos estándar y no están codificados por el código genético. Los ejemplos de aminoácidos no estándar incluyen, pero sin limitaciones ornitina, homoarginina, citrulina, homocitrulina, homoserina, teanina, ácido γ -aminobutírico, ácido 6-aminohexanoico, sarcosina, carnitina, ácido 2-aminoadípico, ácido pantoténico, taurina, hipotaurina, lantionina, tiocisteína, cistationina, homocisteína, α -aminoácidos tales como β -alanina, ácido α -aminoisobutírico, β -leucina, β -lisina, β -arginina, β -tirosina, β -fenilalanina, isoserina, ácido β -glutámico, β -tirosina, β -dopa (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), aminoácidos α,α -disustituidos tales como ácido 2-aminoisobutírico, isovalina, di-n-etilglicina, *N*-metilácidos, tales como *N*-metilalanina, L-abrina, hidroxí-aminoácidos tales como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxilisina, 3-hidroxileucina, 4-hidroxiisoleucina, 5-hidroxi-L-triptófano, aminoácidos cíclicos tales como ácido 1-aminociclopropil-carboxílico, ácido azetidín-2-carboxílico y ácido pipercolico. Algunas estructuras de aminoácidos no estándar adecuados que pueden usarse en algunas modalidades de los conjugados o profármacos de esta invención se muestran en la Figura 11.

Aminoácidos Sintéticos

Los aminoácidos sintéticos no se presentan en la naturaleza y se preparan sintéticamente. Los ejemplos incluyen pero sin limitaciones alilglicina, ciclohexilglicina, *N*-(4-hidroxifenil)glicina, éster de *N*-(cloroacetil)glicina, 2-(trifluorometil)-fenilalanina, 4-(hidroximetil)-fenilalanina, 4-amino-fenilalanina, 2-clorofenilglicina, ácido 3-guanidinopropiónico, 3,4-deshidro-prolina, ácido 2,3-diaminobenzoico, ácido 2-amino-3-clorobenzoico, ácido 2-amino-5-fluorobenzoico, alo-isoleucina, *ter*-leucina, 3-fenilserina, isoserina, ácido 3-aminopentanoico, ácido 2-amino-octanodioico, 4-cloro- β -fenilalanina, β -homoprolina, β -homoalanina, ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico, *N*-isobutiril-cisteína, 3-amino-tirosina, 5-metil-triptófano, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 5-aminovalérico, y ácido 4-(dimetilamino)cinámico. Algunas estructuras de aminoácidos sintéticos adecuados que pueden usarse en algunas modalidades de los conjugados o profármacos de esta invención se muestran en la Figura 12.

Administración, formulación y ventajas

Las composiciones de profármacos o conjugados de la presente tecnología pueden administrarse oralmente y, después de la administración, liberan el metilfenidato activo después de ser hidrolizados en el cuerpo. Sin desear estar atados por alguna teoría particular, los oxácidos que se conjugan al metilfenidato, descritos en el presente documento, son metabolitos de origen natural, compuestos farmacéuticamente activos o miméticos de estos o derivados de estos. Se considera que los profármacos o conjugados de la presente tecnología pueden reconocerse fácilmente por los sistemas fisiológicos lo que da como resultado la hidrólisis y liberación del metilfenidato.

Se considera que los profármacos de la presente tecnología tienen una actividad farmacológica nula o limitada por sí mismos, y en consecuencia pueden seguir una vía metabólica que difiere del fármaco original (es decir, el metilfenidato). Sin estar atados por alguna teoría, se considera que al elegir los enlazadores y oxácidos adecuados ("ligandos"), la liberación del metilfenidato hacia la circulación sistémica puede controlarse incluso cuando el conjugado o profármaco se administra a través de vías diferentes de la administración oral.

En una modalidad, al menos un metilfenidato conjugado de la presente tecnología se considera que, sorprendentemente, libera metilfenidato de manera similar al metilfenidato libre o no modificado. En otra modalidad alternativa, al menos un metilfenidato conjugado de la presente tecnología se considera que se libera, sorprendentemente, en una forma controlada o sostenida.

Se ha encontrado sorprendentemente que en algunas modalidades de la presente tecnología, los profármacos o conjugados de la presente solicitud proporcionan un aumento de la biodisponibilidad en comparación con el metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, los profármacos o conjugados de la presente tecnología proporcionan sorprendentemente un aumento de la solubilidad en agua en comparación con el metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, los conjugados o profármacos o las composiciones de la presente tecnología tienen al menos aproximadamente 1,2x o al menos aproximadamente 1,5x la solubilidad en agua del metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, los conjugados o profármacos o las composiciones de la presente tecnología tienen al menos aproximadamente 1,7x, al menos aproximadamente 2,0x, al menos aproximadamente 2,2x, al menos aproximadamente 2,5x, al menos aproximadamente 3,0x, al menos aproximadamente 4,0x, o al menos aproximadamente 5x la solubilidad en agua del metilfenidato no conjugado, e incluyen cualesquiera múltiplos entre o por

arriba de aquellos que tienen mayor solubilidad en agua que el metilfenidato no conjugado. Sin estar atados por alguna teoría particular, el incremento en la solubilidad en agua puede permitir que el conjugado se forme en determinadas formas de dosificación a concentraciones más altas, a potencias de dosificación más altas o a capacidades de carga de dosis más altas que el metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, estas formas de dosificación incluyen, pero sin limitaciones, formas que requieren solubilidad en agua, que incluyen, pero sin limitaciones, líquidos o películas o tiras delgadas orales.

En una modalidad adicional, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se considera que tiene inesperadamente un aumento de la absorción con respecto al metilfenidato no modificado. Aún en otra modalidad, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se considera que tiene inesperadamente un aumento de la biodisponibilidad con respecto al metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, el conjugado es capaz de activarse enzimática o hidrolíticamente o convertirse a la forma activa. En una modalidad, la composición, el conjugado o profármaco descrito en el presente documento podrá liberar el metilfenidato, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones plasmáticas máximas, y/o exposición al metilfenidato en comparación con el metilfenidato libre o no conjugado a dosis equimolares. Sin estar atados por alguna teoría particular, se considera que esto puede permitir la administración de una dosis menor con efecto terapéutico igual o mejorado, pero con menor cantidad y/o severidad de efectos colaterales en comparación con el metilfenidato no modificado, con lo cual se mejora el perfil de seguridad del fármaco. Los efectos colaterales comunes del metilfenidato son nerviosismo, agitación, ansiedad e insomnio o somnolencia. Otros efectos colaterales comunes son dolor abdominal, pérdida de peso, hipersensibilidad, náusea, mareo, palpitación, dolor de cabeza, discinesia, presión sanguínea, cambios en el pulso, taquicardia, agina y arritmia cardíaca.

En una modalidad adicional, el aumento de la absorción con respecto al metilfenidato no modificado, o la mejor solubilidad en agua con respecto al metilfenidato libre pueden proporcionar una mejor biodisponibilidad del metilfenidato con referencia a una mayor área bajo la curva (AUC) o a tener mayores concentraciones plasmáticas en circulación.

En una modalidad, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología podrá alterar el perfil metabólico del metilfenidato al cambiar, por ejemplo, las cantidades y/o la proporción del metilfenidato y sus metabolitos, tales como el ácido ritalínico inactivo dentro del cuerpo. Por lo tanto, en el presente documento se describe un método para administrar al menos un conjugado o profármaco de metilfenidato de la presente tecnología, en donde la administración disminuye el número y/o la cantidad de metabolitos producidos en comparación con el metilfenidato no conjugado. En una modalidad, se considera que el método de administración de al menos un conjugado o profármaco de metilfenidato disminuye la exposición del paciente al ácido ritalínico en comparación con el metilfenidato no conjugado. Al menos un profármaco o conjugado, por ejemplo, podrá disminuir el número y/o la cantidad de metabolitos, que incluyen los metabolitos activos, inactivos, tóxicos o no tóxicos, producidos por el metilfenidato no modificado. Sin desear estar atados por alguna teoría particular, se considera que este cambio en el metabolismo puede aliviar potencialmente determinados efectos colaterales y mejorar el perfil de seguridad del metilfenidato.

En otra modalidad, los profármacos o conjugados de la presente tecnología podrán producir inesperadamente una reducción de la variabilidad entre pacientes, de las concentraciones plasmáticas del metilfenidato. Sin estar atados por alguna teoría particular, se puede asumir que la reducción de la variabilidad entre pacientes de las concentraciones plasmáticas del metilfenidato puede deberse al aumento de la biodisponibilidad o a una vía metabólica modificada, o una combinación de ambas. En otra modalidad, el conjugado o profármaco de la presente tecnología podrá alterar la vía metabólica del metilfenidato liberado, en comparación con el metilfenidato no modificado. Se considera que este nuevo metabolismo puede disminuir la variabilidad entre pacientes y/o reducir los efectos colaterales asociados con el metilfenidato no conjugado o cualquiera de sus metabolitos.

En una modalidad adicional, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología puede comprender el *d*- y *l*-metilfenidato racémico el cual se hidroliza preferentemente al *d*-metilfenidato en el cuerpo, y de por lo tanto suministra más del *d*-isómero terapéuticamente activo. Sin desear estar atados por alguna teoría particular, esto puede reducir los efectos colaterales potenciales provocados por el *l*-metilfenidato y/o sus metabolitos.

En otra modalidad, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se considera que genera inesperadamente un valor de C_{max} del metilfenidato liberado que es mayor que el valor de C_{max} producido por el metilfenidato no conjugado cuando se administran oralmente a dosis equimolares. Aún en otra modalidad, se considera que el al menos un profármaco o conjugado generan sorprendentemente un valor de AUC del metilfenidato liberado que es mayor que el valor de AUC producido por metilfenidato no conjugado cuando se administran oralmente a dosis equimolares. Aún en otra modalidad, se considera que al menos un profármaco o conjugado generan sorprendentemente tanto un valor de C_{max} como de AUC del metilfenidato liberado que es mayor que los valores de C_{max} y AUC producidos por el metilfenidato no conjugado cuando se administran oralmente en dosis equimolares.

En algunas modalidades, el valor de AUC es aproximadamente 110 % o mayor del AUC del metilfenidato no conjugado, cuando se administran oralmente a dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 110 % a aproximadamente 260 %, alternativamente a aproximadamente 120 % a aproximadamente 260 %, alternativamente de aproximadamente 130 % a aproximadamente 250 %, que incluyen, pero son limitaciones, aproximadamente 110 %, aproximadamente 130 %, aproximadamente 150 %, aproximadamente 170 %, aproximadamente 190 %, aproximadamente 210 %, aproximadamente

aproximadamente 230 %, aproximadamente 250 % o cualesquiera cantidades entre éstas, en incrementos de aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, o aproximadamente 20 %.

5 En algunas modalidades, el valor de C_{max} es de aproximadamente 110 % o mayor del C_{max} de metilfenidato no conjugado, cuando se administran oralmente a dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 110 % a aproximadamente 260 %, alternativamente de aproximadamente 120 % a aproximadamente 260 %, alternativamente de aproximadamente 110 % a aproximadamente 250 %, que incluyen, pero sin limitaciones, aproximadamente 110 %, aproximadamente 130 %, aproximadamente 150 %, aproximadamente 170 %, aproximadamente 190 %, aproximadamente 210 %, aproximadamente 230 %, aproximadamente 250 % o cualesquiera cantidades entre éstas, en incrementos de aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 5 %, aproximadamente 10 %, o aproximadamente 20 %.

15 En otra modalidad, al menos un profármaco o conjugado se considera que genera inesperadamente un valor de T_{max} del metilfenidato liberado que es más prolongado que el valor de T_{max} producido por el metilfenidato no conjugado cuando se administran en dosis equimolares. En otra modalidad, al menos un profármaco o conjugado se considera que genera sorprendentemente un valor de T_{max} del metilfenidato liberado que es similar al valor de T_{max} producido por el metilfenidato no conjugado, cuando se administran a dosis equimolares.

20 En algunas modalidades, el valor de AUC es aproximadamente 50 % o menor que el valor de AUC del metilfenidato no conjugado, cuando se administran intranasalmente o intravenosamente a dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 50 % a aproximadamente 0,1 %, alternativamente de aproximadamente 25 % a aproximadamente 0,1 %, alternativamente de aproximadamente 50 % hasta aproximadamente 1 %, que incluyen, pero sin limitaciones, aproximadamente 50 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % o cualquier cantidad entre éstas, en incrementos de aproximadamente 0,5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2,5 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 %.

30 El metilfenidato es adictivo y propenso al abuso de sustancias, debido a su similitud farmacológica con la cocaína y la anfetamina. Se ha informado que el abuso oral conduce a alucinaciones, paranoia, euforia y trastorno de delirio. El abuso oral puede escalar posteriormente al abuso intravenoso e intranasal. La euforia se ha informado después de la administración intravenosa del metilfenidato. Cuando se administra intranasalmente, se encuentra que el efecto es similar al uso intranasal de las anfetaminas.

35 En algunas modalidades alternativas de la presente tecnología, los compuestos, conjugados, profármacos, composiciones de la presente tecnología y/o métodos descritos en el presente documento, se considera que proporcionan una reducción del potencial de sobredosis, reducción del potencial del abuso y/o mejora de las características del metilfenidato con respecto a las toxicidades o los perfiles de liberación subóptimos. En algunas modalidades alternativas de la presente tecnología, algunas composiciones de la presente tecnología pueden tener preferentemente ninguna o una actividad farmacológica sustancialmente disminuida, cuando se administran a través de las rutas de administración por inyección o intranasal. Sin embargo, permanecen oralmente biodisponibles. Sin desear estar limitados a la teoría siguiente, se considera que la protección contra una sobredosis puede ocurrir debido a que los conjugados se exponen a diferentes enzimas y/o vías metabólicas después de la administración oral, con lo cual el conjugado de la presente tecnología se expone al metabolismo en el intestino y de primer paso a diferencia de las exposiciones a enzimas en la circulación o en las membranas mucosas en la nariz, lo cual limita la capacidad del metilfenidato de ser liberado a partir del conjugado. Por lo tanto, en algunas modalidades alternativas, la resistencia al abuso se proporciona por la limitación de la eficacia de las rutas alternativas de administración. De nuevo, sin desear estar atados por alguna teoría particular, la biodisponibilidad puede ser un resultado de la hidrólisis del enlace químico (es decir, un enlace covalente) después de la administración oral. En al menos una modalidad alternativa, se considera que los conjugados o profármacos de la presente tecnología no se hidrolizan o se hidrolizan a una velocidad reducida o a un grado limitado a las rutas no orales. Como resultado, se considera que éstos no generan altas concentraciones plasmáticas o sanguíneas del metilfenidato liberado, cuando se inyectan o se inhalan en comparación con el metilfenidato libre administrado a través de estas rutas.

55 En algunas modalidades alternativas, se contempla que al menos algunas composiciones de la presente tecnología que comprenden el conjugado o profármaco del metilfenidato son resistentes al abuso por rutas parenterales de administración, tales como el "chute" intravenoso, o "inhalación" intranasal que son a menudo empleados durante el uso ilícito. En al menos una modalidad alternativa contemplada, la liberación del metilfenidato se reduce cuando la composición de la presente tecnología se suministra por rutas parenterales. En algunas otras modalidades alternativas contempladas, los conjugados de la presente tecnología, ya que se considera que incluyen el metilfenidato unido covalentemente no son capaces de ser físicamente manipulados para liberar el metilfenidato a partir del metilfenidato conjugado mediante métodos, por ejemplo, de molienda o trituración de las formas sólidas. Además, se contempla que algunos conjugados alternativos de la presente tecnología muestren resistencia a la hidrólisis química en condiciones en que un adicto potencial de drogas puede aplicar para "extraer" la porción activa de la molécula, por ejemplo, mediante ebullición, o tratamiento con solución ácida o alcalina del conjugado. En algunas modalidades alternativas, algunas composiciones que contienen los profármacos o los conjugados de la presente tecnología tienen preferentemente

ninguna o solo una actividad farmacológica sustancialmente disminuida cuando se administran a través de rutas de administración por inyección o intranasal. Sin embargo, permanecen oralmente biodisponibles.

5 Por ejemplo, en una modalidad alternativa, al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se contempla que mantiene sorprendentemente su eficacia y resistencia al abuso después de la trituración de la tableta, la cápsula u otra forma de dosificación oral utilizada para suministrar el componente terapéutico (es decir, el ingrediente/fármaco activos) lo cual se considera que es debido al perfil de liberación inherente que es una propiedad de la composición, no de la formulación. Por el contrario, las formulaciones de liberación prolongada convencionales usadas para controlar la liberación del metilfenidato están sujetas a los liberación de hasta el contenido completo de metilfenidato
10 inmediatamente después de la trituración. Cuando el contenido de la tableta triturada se inyecta o se inhala, la dosis grande de metilfenidato produce el efecto de "descarga" buscado por los adictos.

15 La presente tecnología proporciona una modalidad de tratamiento basada en estimulante y una forma de dosificación para determinados trastornos que requieren la estimulación del SNC tales como el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de espectro autista, autismo, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno de alimentación, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, narcolepsia de trastorno depresivo mayor, o trastorno de espectro autista. Aunque no se desea estar atados a alguna teoría particular, se considera que el tratamiento de tales afecciones del SNC como se señalaron anteriormente, con las composiciones de la presente tecnología da como
20 resultado un aumento de la biodisponibilidad en comparación con modalidades existentes de tratamiento con estimulantes y las formas de dosificación. En una modalidad preferida, al menos un conjugado o profármaco o composición de la presente tecnología se usan para tratar el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD).

25 En algunas modalidades, al menos una composición, conjugado o profármaco de la presente tecnología pueden usarse en uno o más métodos de tratamiento de un paciente que tiene al menos una enfermedad, trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central de uno o más pacientes, los métodos comprenden administrar oralmente una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos una composición o profármaco.

30 En algunas modalidades, al menos una composición, conjugado o profármaco de la presente tecnología pueden usarse en uno o más métodos de tratamiento de uno o más pacientes que tienen al menos una enfermedad, trastorno o afección mediados por el control, prevención, limitación o inhibición de la captación/recaptación de neurotransmisor o la captación/recaptación de hormonas, los métodos comprenden administrar (preferentemente por vía oral) a al menos a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un conjugado, profármaco o composición. En algunas modalidades, el neurotransmisor es la serotonina, dopamina o norepinefrina. En algunas modalidades, la hormona es catecolamina.
35

Al menos algunas composiciones de la presente tecnología que comprenden los conjugados o profármacos del metilfenidato pueden usarse además, para tratar el abuso y la adicción a estimulantes (cocaína, metanfetamina), para mejorar la alerta en el campo de batalla y/o para combatir la fatiga.
40

Al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología puede formularse en formas de dosificación para ser administradas oralmente. Estas formas de dosificación incluyen, pero sin limitaciones, tabletas, cápsulas, tabletas oblongas, pastillas para chupar, píldoras, polvos, suspensiones, jarabes, soluciones, películas delgadas orales (OTF), tiras orales, compuestos de inhalación o supositorios. Las formas de administración oral preferidas son cápsulas,
45 tabletas, soluciones y OTF. Los vehículos de dosificación adecuados incluyen, pero sin limitaciones, agua, solución salina amortiguada con fosfato (PBS), 10 % de Tween en agua y 50 % de PEG-400 en agua.

Las formas de dosificación sólidas pueden incluir opcionalmente los siguientes tipos de excipientes: antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, desintegradores, rellenos, saborizantes y colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes.
50

Las formulaciones orales de la presente tecnología pueden incluirse además en una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Los aceites pueden administrarse mediante la adición de líquidos purificados y esterilizados a una fórmula enteral preparada, que después se coloca en el tubo de alimentación de un paciente que es incapaz de tragar.
55

Las cápsulas de gel blando o de gelatina blanda pueden prepararse, por ejemplo, mediante la dispersión de la formulación en un vehículo apropiado (los aceites vegetales se usan comúnmente) para formar una mezcla de alta viscosidad. Esta mezcla se encapsula después con una película basada en gelatina mediante el uso de tecnología y maquinaria conocidas por aquellos expertos en la industria de los geles blandos. Las unidades individuales así formadas se secan después hasta peso constante.
60

Las tabletas masticables, por ejemplo, pueden prepararse al mezclar las formulaciones con excipientes diseñados para formar una forma de dosificación en tableta, saborizada, relativamente blanda, que está destinada a ser masticada en vez de tragada. La maquinaria de tableta convencional y los procedimientos, por ejemplo la compresión directa y
65

granulación, es decir, o la aglutinación, antes de la compresión, pueden utilizarse. Aquellos individuos involucrados en la producción de formas de dosificación sólidas farmacéuticas están versados en los procesos y en la maquinaria utilizada, ya que la forma de dosificación masticable es una forma de dosificación muy común en la industria farmacéutica.

5 Las tabletas recubiertas con película, por ejemplo, pueden prepararse al recubrir las tabletas mediante el uso de técnicas tales como métodos de recubrimiento en perol giratorio, o métodos de suspensión en aire para depositar una capa de película contigua sobre una tableta.

10 Las tabletas comprimidas, por ejemplo pueden prepararse al mezclar la formulación con excipientes destinados a agregar cualidades de aglutinación a las cualidades de desintegración. La mezcla es ya sea directamente comprimida o granulada, y después comprimida mediante el uso de métodos y maquinaria conocidos por aquellos expertos en la industria. Las unidades de dosificación de tableta comprimida, resultantes son después empacadas de acuerdo a la necesidad del mercado, por ejemplo, en dosis unitaria, en rollos, botellas a granel, empaques tipo blíster, etcétera.

15 La presente tecnología contempla además el uso de portadores biológicamente aceptables que pueden prepararse a partir de una amplia variedad de materiales. Sin estar limitados a estos, tales materiales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, plastificantes, desintegradores, colorantes, sustancias de volumen, saborizantes, endulzantes y materiales misceláneos tales como amortiguadores y adsorbentes con el fin de preparar una composición medicada particular.

20 Los aglutinantes pueden seleccionarse de una amplia variedad de materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, u otros derivados de celulosa adecuados, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, barniz farmacéutico, gomas, derivados lácteos tales como suero de leche, almidones y derivados, así como otros aglutinantes convencionales conocidos para las personas expertas en la técnica. Los solventes no limitantes ilustrativos son agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o mezclas y combinaciones de estos. Las sustancias de volumen no limitantes ilustrativas incluyen azúcar, lactosa, gelatina, almidón y dióxido de silicio.

25 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente tecnología pueden incluir otros agentes adecuados tales como agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes. Tales antioxidantes deben ser aceptables en alimentos y podrán incluir vitamina E, caroteno, BHT u otros antioxidantes.

30 Otros compuestos que pueden incluirse mediante mezclado son, por ejemplo, ingredientes médicamente inertes, por ejemplo, diluyentes sólidos y líquidos, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa celulosa, almidón o fosfato de calcio para tabletas o cápsulas, aceite de oliva u oleato de etilo para cápsulas blandas y agua o aceite vegetal para suspensiones o emulsiones; agentes lubricantes tales como sílice, talco, ácido esteárico, estearato de calcio o magnesio y/o polietilenglicoles; agentes gelificantes tales como arcillas coloidales; agentes espesantes tales como goma de tragacanto o alginato de sodio, agentes aglutinantes tales como almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes de desintegración tales como almidón, ácido alginico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; endulzantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfatos; y otros ingredientes accesorios terapéuticamente aceptables, tales como humectantes, conservantes, amortiguadores y antioxidantes, los cuales son aditivos conocidos para tales formulaciones.

40 Para la administración oral, los polvos o gránulos finos que contienen agentes diluyentes, dispersantes y/o surfactantes, pueden presentarse en un recipiente, en agua o jarabe, en cápsulas o sacos en estado seco, en una suspensión no acuosa en donde pueden incluirse agentes de suspensión, o en una suspensión en agua o jarabe. Donde sea conveniente, pueden incluirse agentes saborizantes, conservantes, de suspensión, espesantes o emulsificantes.

45 Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser jarabes, emulsiones o suspensiones. Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerol y/o manitol y/o sorbitol. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores únicamente productos, por ejemplo el sorbitol, que no se metabolizan a glucosa o que solo una cantidad muy pequeña se metaboliza a glucosa. Las suspensiones y las emulsiones pueden contener un portador, por ejemplo una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

50 El metilfenidato está siendo comercializado en numerosas formas de dosificación y a diversas concentraciones de dosificación, ya sea como una mezcla racémica *d*- y *l*-*treo*-metilfenidato o como el *d*-*treo*-isómero únicamente (Tabla 1). Las dosis diarias recomendadas dependen de la forma de dosificación, el ingrediente activo (único isómero o mezcla racémica) y la titulación individual del paciente.

60 Tabla 1. Ejemplos de formas de dosificación de metilfenidato comercializadas, y concentraciones de dosificación

65

	Ingrediente activo	Forma de dosificación	Concentración (es) de la Dosis	Nombre(s) de Propietario
5	clorhidrato de metilfenidato	tableta de liberación instantánea	5, 10, 20 mg	Ritalin®
10	clorhidrato de dexmetilfenidato	tableta de liberación instantánea	2.5, 5, 10 mg	Focalin®
	clorhidrato de metilfenidato	tableta de liberación prolongada	10, 20 mg	Methylin ER® Metadate ER®
15	clorhidrato de metilfenidato	tableta de liberación prolongada	10, 18, 20, 27, 36, 54 mg	Concerta®
	clorhidrato de metilfenidato	tableta masticable	2.5, 5, 10 mg	Methylin ,
20	clorhidrato de metilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	10, 20, 30, 40, mg	Ritalin LA®
	clorhidrato de metilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Metadate CD®
25	clorhidrato de dexmetilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	5, 10, 15, 20, 30, 40 mg	Focalin XR®
	metilfenidato	parche transdérmico	10, 15, 20, 30 mg/9 h	Daytrana®
30	clorhidrato de metilfenidato	solución oral	5, 10 mg/5 ml	Methylin®

Las dosis del conjugado o profármaco de la presente tecnología pueden ser más altas o más bajas que las dosis del metilfenidato no conjugado, en dependencia de su peso molecular, el porcentaje en peso respectivo del metilfenidato como parte del conjugado completo o la sal del conjugado, y su biodisponibilidad (con respecto al metilfenidato liberado). Por lo tanto, las dosificaciones pueden ser más altas o más bajas que las dosificaciones del metilfenidato libre. Las dosificaciones pueden calcularse en base a las concentraciones de las dosificaciones del clorhidrato del metilfenidato que están en el intervalo de, por ejemplo, pero sin limitaciones, entre aproximadamente 2,5 mg y aproximadamente 54 mg por dosis. La conversión de dosis del clorhidrato de metilfenidato al profármaco de metilfenidato (conjugado) puede realizarse mediante el uso de la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (profármaco de MPH)} = f_{BA} \times \text{dosis (clorhidrato de MPH)} \times \frac{\text{PM (profármaco de MPH)}}{269,77 \text{ g/mol}}$$

MPH = metilfenidato

PM = peso molecular

f_{BA} = factor de corrección que explica las diferencias en la biodisponibilidad entre el metilfenidato no modificado y los conjugados o profármacos de la presente tecnología.

Este factor de corrección es específico para cada conjugado o profármaco. Las dosificaciones adecuadas de los conjugados o los profármacos de metilfenidato de la presente tecnología incluyen, pero sin limitaciones, formulaciones que incluyen una cantidad del metilfenidato conjugado equimolar a una cantidad del metilfenidato no conjugado de aproximadamente 0,5 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 2,5 mg o mayor, alternativamente 5,0 mg o mayor, alternativamente 7,5 mg o mayor, alternativamente aproximadamente 10 mg o mayor, alternativamente aproximadamente 20 mg o mayor, alternativamente aproximadamente 30 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 40 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 50 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 60 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 70 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 80 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 90 mg o mayor, alternativamente de aproximadamente 100 mg o mayor, e incluyen cualquier incremento adicional de estos, por ejemplo aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,25, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,75, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9 o aproximadamente 1,0 mg y factores multiplicados de estos, (por ejemplo aproximadamente x1, aproximadamente x2,

aproximadamente x2,5, aproximadamente x5, aproximadamente x10, aproximadamente x100, etcétera). La presente tecnología incluye además las formulaciones de dosificación que incluyen formulaciones actualmente aprobadas del metilfenidato (ver Tabla 1), donde la dosificación puede calcularse mediante el uso de la fórmula anteriormente anotada, determinada por la cantidad del clorhidrato de metilfenidato. La presente tecnología proporciona las formas de dosificación formuladas como una terapia simple o como una terapia de combinación.

En algunas modalidades, los conjugados del metilfenidato tienen una o más ventajas, que incluyen, pero sin limitaciones, perfil de efectos colaterales reducido o mejorado, formación de menos metabolitos potencialmente tóxicos, formación de menos metabolitos inactivos, mejor solubilidad en agua, reducción del potencial de abuso de fármacos y/o reducción de la variabilidad entre pacientes en las concentraciones plasmáticas en comparación con el metilfenidato no conjugado.

Esquemas sintéticos

En algunas modalidades, pueden unirse uno o más grupos protectores a cualesquiera grupos funcionales reactivos adicionales que puedan interferir con el acoplamiento al metilfenidato. Cualquier grupo protector adecuado se puede usar en dependencia del tipo de grupo funcional y condiciones de reacción. Algunos grupos protectores adecuados para usar con este propósito incluyen, pero sin limitaciones acetilo (Ac), *ter*-butiloxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4 dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metoxifenilo (PMP), tosilo (Ts), o amidas (como las acetamidas, ftalamidas, y similares).

En otras modalidades, puede requerirse una base en cualquier etapa en el esquema sintético de los conjugados o profármacos del metilfenidato de esta invención. Las bases adecuadas incluyen, pero sin limitaciones, 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), *N,N*-diisopropiletilamina, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio (LDA), cualquier *ter*-butóxido de metal alcalino (por ejemplo, *ter*-butóxido de potasio), cualquier hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), cualquier alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio), trietilamina o cualquier otra amina terciaria.

Los solventes adecuados que pueden utilizarse para cualquier reacción en cualquier etapa en el esquema sintético de un conjugado o profármaco del metilfenidato de esta invención incluyen, pero sin limitaciones, acetona, acetonitrilo, butanol, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida (DMF), sulfóxido de dimetilo (DMSO), dioxano, etanol, acetato de etilo, éter dietílico, heptano, hexano, metanol, éter metil *ter*-butílico (MTBE), isopropanol, acetato de isopropilo, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, tolueno, xileno o agua.

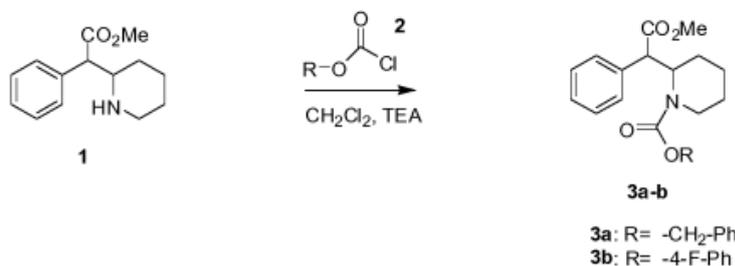
En algunas modalidades, puede utilizarse un ácido para eliminar determinados grupos protectores. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico y ácido nítrico. Para otros determinados grupos protectores, puede utilizarse una hidrogenación catalítica, por ejemplo, paladio sobre carbón mineral en presencia de gas hidrógeno.

En una modalidad, la síntesis general para unir oxácidos al metilfenidato incluyen las siguientes reacciones. A una solución de yodometil carbamato de metilfenidato (1-1,5 mmol) en tolueno (25-50 ml) se agregó la sal de plata del oxácido respectivo (3 equivalentes). La reacción se calentó desde 80 °C hasta el reflujo durante 3 horas, en dependencia del oxácido. Posteriormente, el sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna para dar el conjugado de oxácido-metilfenidato unidos.

En dependencia del oxácido el conjugado fue el producto final o requirió desprotección. Por ejemplo, los grupos bencilo que protegen el conjugado de fosfato se eliminaron mediante hidrogenación con 10 % de Pd/C en metanol mediante el uso de un globo de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró y se secó para dar el conjugado desprotegido final.

En algunas modalidades, el conjugado o profármaco es hidrofílico y por lo tanto más soluble en agua que el metilfenidato no conjugado.

En algunas modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los derivados de carbamato del metilfenidato (MPH) con los grupos alquilo o arilo (**3**) es como sigue:



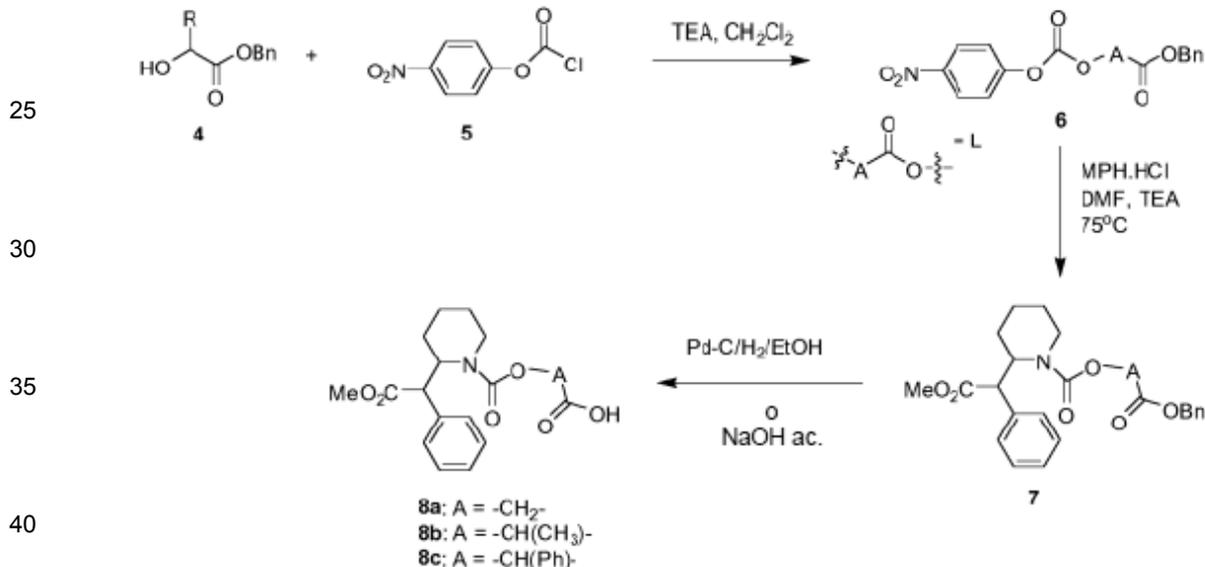
A una solución de clorhidrato de metilfenidato (MPH•HCl) (1 mmol) y trietilamina (TEA) (4 mmol) en diclorometano (DCM) (8 ml) se agregó una solución del cloroformiato **2** (2 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente. Después de 4-6 horas, la reacción se inactivó con agua (1 ml) y se agitó durante 15 minutos. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (EtOAc) (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso al 5 % (NaHCO₃) (2 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml). La fase orgánica se secó bajo sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo oleoso se purificó mediante cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativa.

En otras modalidades, la síntesis de 4-fluorofenol-CO-MPH (**3b**) es como sigue:

A una solución de MPH•HCl (0,25 g, 0,93 mmol) y TEA (0,52 ml, 3,7 mmol) en DCM (8 ml) se agregó una solución de cloroformiato de 4-fluorofenilo (0,33 g, 1,86 mmol) en DCM (3 ml) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (1 ml). El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Estoca (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml). La fase orgánica se secó bajo Na₂SO₄ y se concentró a vacío. El residuo oleoso se purificó mediante HPLC preparativa para dar **3b** (0,35 g).

En algunas modalidades, el procedimiento general para la síntesis de derivados de carbamato de MPH con ácidos hidroxicarboxílicos (**8**) es como sigue:

20



40

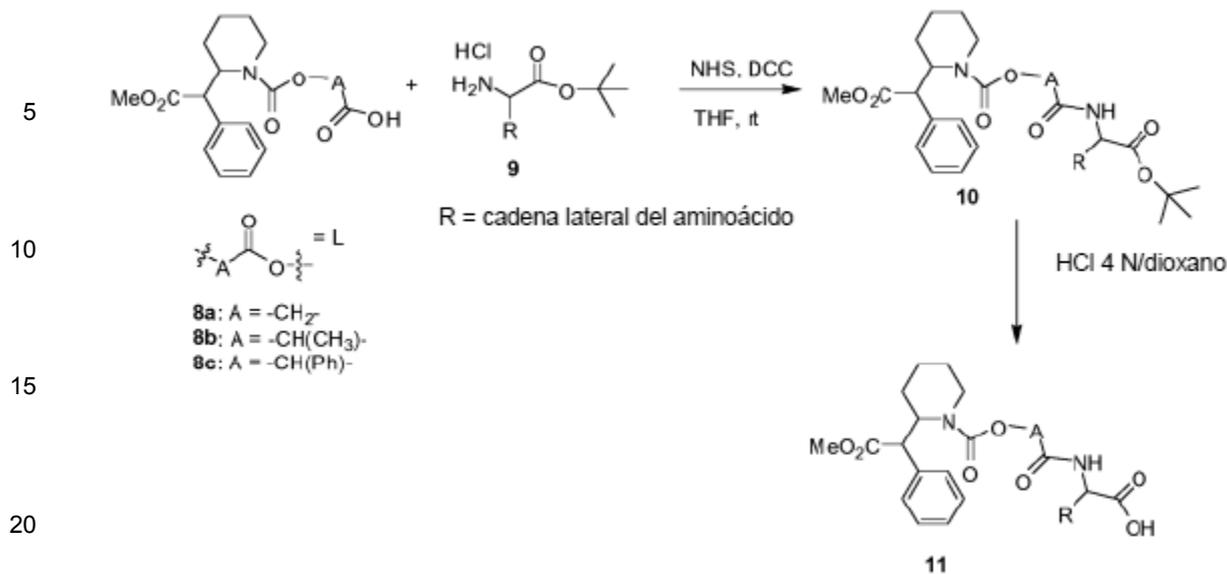
A una solución del hidroxiaácido protegido **4** (1 mmol) en DCM (8 ml) se agregó TEA (2,5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó gota a gota una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (**5**, 1 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C. Después de la adición la mezcla de reacción se llevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó toda la noche. El solvente se evaporó y se secó a vacío para dar el derivado de carbonato **6**. El compuesto **6** se disolvió en dimetilformamida (DMF) y a la solución se agregaron TEA (3 mmol) y MPH•HCl (1,05 mmol). La mezcla se calentó durante 8 horas a 75 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en Atoyac (60 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 40 ml) y salmuera (1 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad para dar **8**, el cual se purificó mediante HPLC preparativa.

En otras modalidades, la síntesis de MPH-CO-lactato (**8b**, A = -CH(CH₃)-) es como sigue:

A una solución de lactato de bencilo **4** (A = -CH(CH₃)-; 0,39 g, 2 mmol) en DCM (8 ml) se agregó TEA (0,69 ml, 5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se agregó gota a gota una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo **5** (0,436 g, 2,1 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó lentamente hasta la temperatura ambiente y se dejó toda la noche. El solvente se evaporó a vacío y se secó para dar el derivado de carbonato **6** (A = -CH(CH₃)-). El compuesto **6** se disolvió en DMF (12 ml) y a la solución se agregaron TEA (0,84 ml, 6 mmol) y MPH•HCl (0,604 g, 2,23 mmol). La mezcla se calentó durante 20 horas a 65 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó hasta la sequedad y se purificó mediante HPLC preparativa para dar **8b** (0,62 g).

En otras modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los derivados de aminoácidos de MPH con enlazadores de ácido hidroxicarboxílico (**11**) es como sigue:

65



A una solución de **8** (1 mmol), H-AA-O^tBu (AA = aminoácido) (**9**, 1,1 mmol), *N*-hidroxisuccinimida (NHS) (1,1 mmol) en THF (8 ml) se agregó TEA (2 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó una solución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1,1 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar el derivado protegido **10**, el cual se purificó mediante HPLC preparativa.

El compuesto **10** se disolvió en solución de HCl 4 N/dioxano (8 ml) y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se evaporó a vacío, se coevaporó con acetato de isopropilo y se secó para dar **11**.

En algunas modalidades, la síntesis de MPH-CO-lactoil-Lys (**11a**; A = -CH(CH₃)-, R = -(CH₂)₄NH₂) es como sigue:

A una solución de **8b** (0,12 g, 0,34 mmol), H-Lys(Boc)-O^tBu•HCl **9** (0,145 g, 0,37 mmol), NHS (0,044 g, 0,37 mmol) en THF (8 ml) se agregó TEA (0,15 ml, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó una solución de DCC (0,076 g, 0,37 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **10a** (0,14 g).

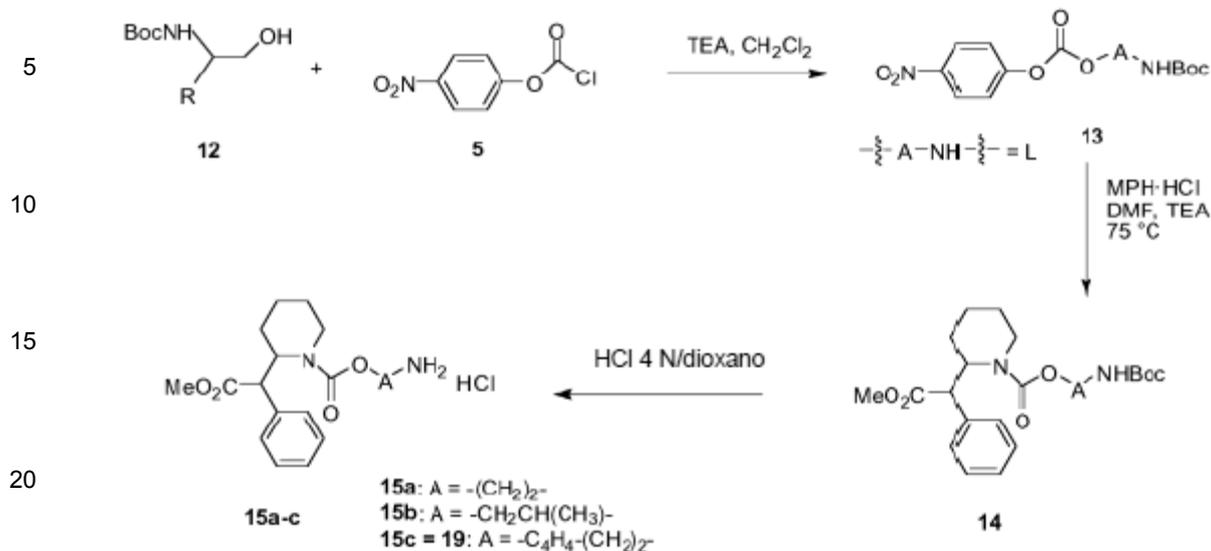
El compuesto **10a** (A = -CH(CH₃)-, R = -(CH₂)₄NH₂) (0,135 g) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (8 ml) y la solución se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La solución se evaporó a vacío, se coevaporó con acetato de isopropilo (IPAc) y se secó para dar **11a** (0,12 g).

En otras modalidades, la síntesis de MPH-CO-lactoil-Ala (**11b**; A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃) es como sigue:

A una solución de **8b** (0,12 g, 0,34 mmol), H-Ala-O^tBu•HCl **9** (0,065 g, 0,36 mmol), NHS (0,044 g, 0,37 mmol) en THF (8 ml) se agregó TEA (0,15 ml, 1,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. Posteriormente, se agregó una solución de DCC (0,075 g, 0,36 mmol) en THF (2 ml) y la reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó hasta la sequedad. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **10b** (A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃) (0,095 g).

El compuesto **10b** (A = -CH(CH₃)-, R = -CH₃) (0,09 g) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (8 ml) y la solución se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La solución se evaporó a vacío, se coevaporó con acetato de isopropilo (IPAc) y se secó para dar **11b** (0,085 g).

En otras modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los derivados de carbamato de MPH con aminoalcoholes (**15**) es como sigue:



25 A una solución de amino alcohol **12** (1 mmol) en DCM (8 ml) se agregó TEA (2,5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (**5**, 1 mmol) en DCM se agregó gota a gota a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se llevó lentamente hasta temperatura ambiente y se dejó toda la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a vacío y se secó para dar el derivado de carbonato **13**. El compuesto **13** se disolvió en DMF y a la solución se agregaron TEA (3 mmol) y MPH·HCl (1,05 mmol). La mezcla se calentó durante 15 horas a 65 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad para dar **14**, el cual se purificó mediante HPLC preparativa. El compuesto **14** se disolvió en HCl 4 N/dioxano y la solución se agitó bajo atmósfera de argón durante 3-6 horas en dependencia del derivado de aminoácido. El solvente se evaporó, se coevaporó con IPAc y se secó para dar **15**.

35 En otras modalidades, la síntesis de tiramina-CO-MPH (**19**) es como sigue:

40 A una solución de Boc-tiramina **16** (1 mmol) en DCM (8 ml) se agregó TEA (2,5 mmol) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Una solución de cloroformiato de 4-nitrofenilo (**5**, 1 mmol) en DCM se agregó gota a gota a 0 °C. Posteriormente, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a vacío y se secó para dar el derivado de carbonato **17**. El compuesto **17** se disolvió en DMF y a la solución se agregaron TEA (3 mmol) y MPH·HCl (1,05 mmol). La mezcla se calentó durante 15 horas a 65 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 30 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad para dar **18**, el cual se purificó mediante HPLC preparativa. El compuesto **18** se desprotegió con HCl 4 N/dioxano para producir **19** (0,38 g).

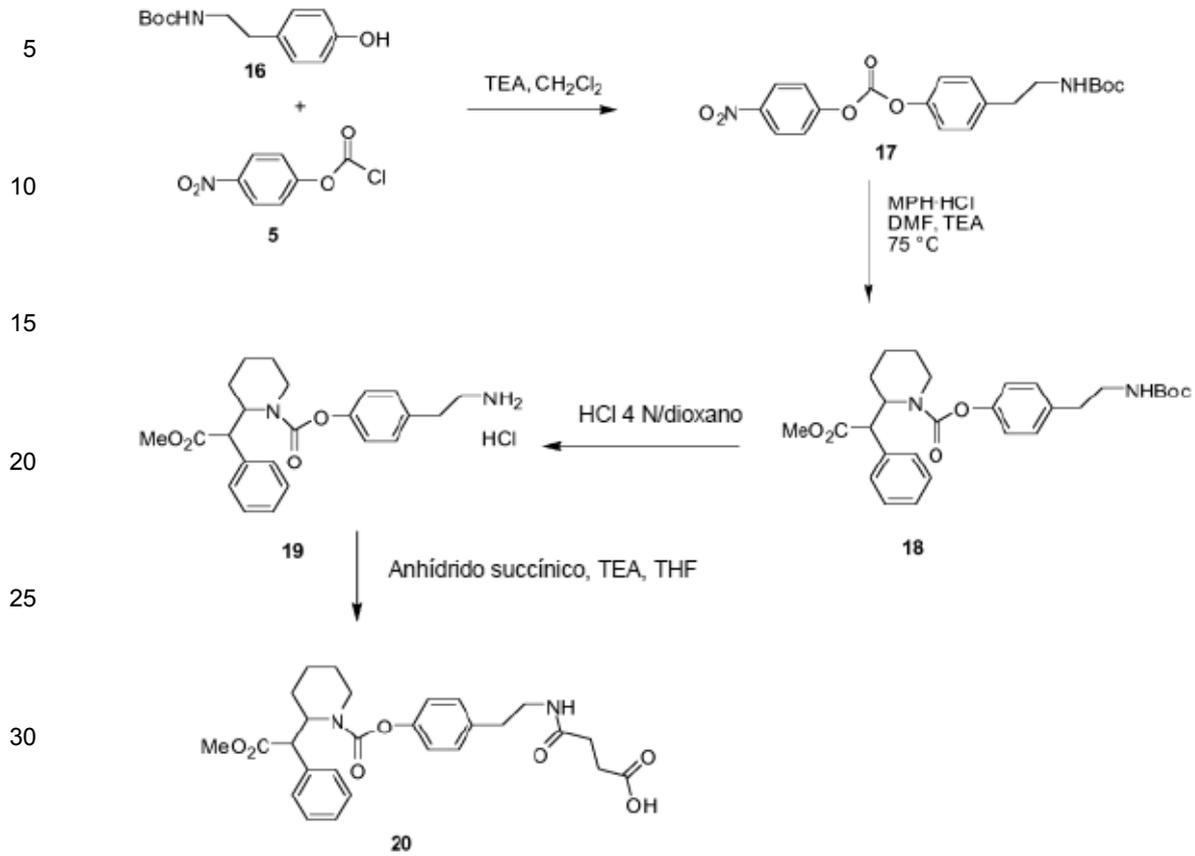
50 En algunas modalidades, la síntesis de succinato-tiramina-CO-MPH (**20**) es como sigue:

50

55

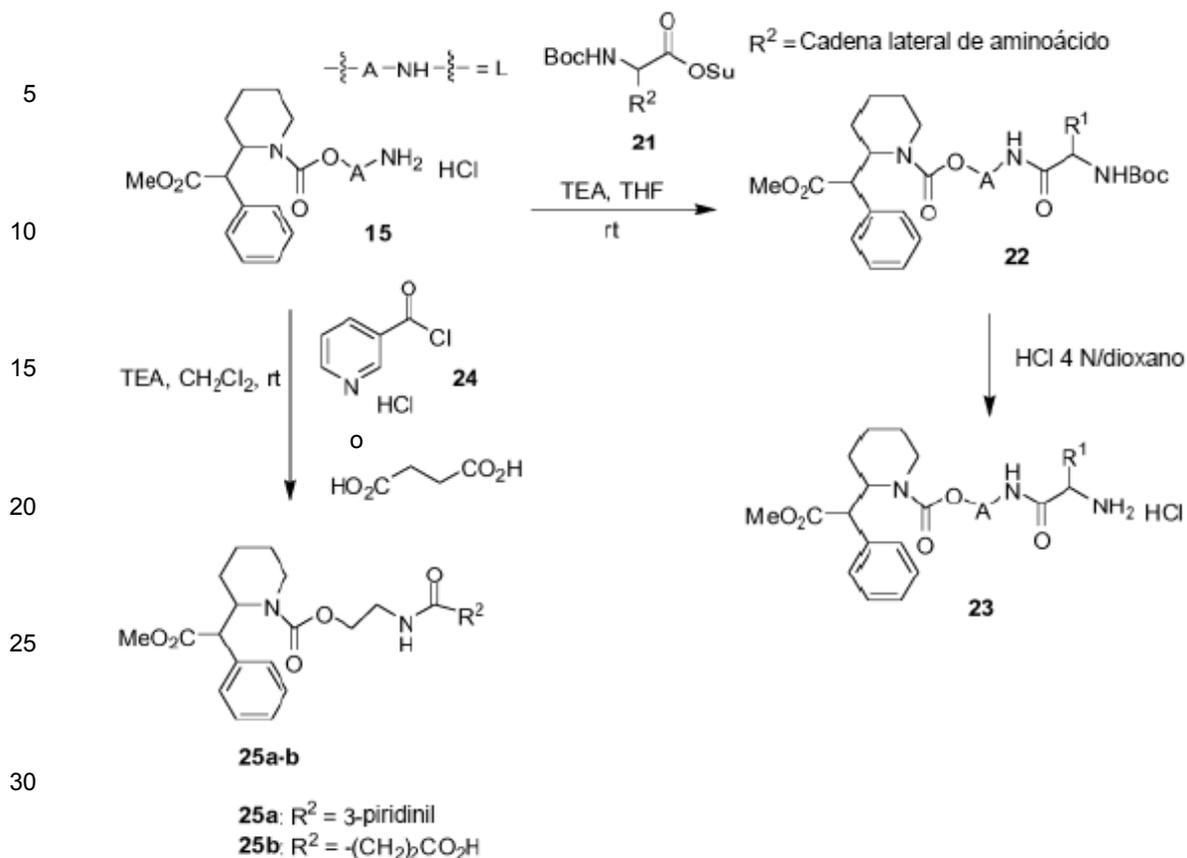
60

65



A una solución de **19** (0,1 g, 0,23 mmol) y TEA (0,095 ml, 0,69 mmol) en THF (8 ml) se agregó anhídrido succínico (0,025 g, 0,25 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml). La fase de EtOAc se lavó con bisulfato de sodio acuoso al 1 % (NaHSO₄) (50 ml), salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta la sequedad para dar **20** (0,11 g) como un sólido blanco.

En otras modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los derivados de ácido carboxílico de MPH con enlazadores de aminoalcohol (**23** y **25**) es como sigue:



A una solución de **15** (1 mmol) en THF se agregaron TEA (2,5 mmol) y Boc-AA-OSu (AA = aminoácido) (**21**, 1,05 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad para dar **22**. Después de la purificación, el compuesto **21** se disolvió en HCl 4 N/dioxano y se agitó durante 3-6 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, el residuo se coevaporó con IPAc y se secó para dar **23**.

En algunas modalidades, la síntesis de Lys-alaninol-CO-MPH (**23**; A = $\text{---CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{---}$, $\text{R}^1 = \text{---}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$) es como sigue:

A una solución de **15b** (0,09 g, 0,24 mmol) en THF se agregaron TEA (2,5 mmol) y Boc-Lys(Boc)-OSu **21** (0,113 g, 0,25 mmol) y la solución se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5 % (2 x 30 ml) y salmuera (1 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad para dar **22** (A = $\text{---CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{---}$, $\text{R}^1 = \text{---}(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$). Después de la purificación, el compuesto **22** (0,135 g) se disolvió en HCl 4 N/dioxano y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó, el residuo se coevaporó con IPAc y se secó para dar **23** (0,13 g).

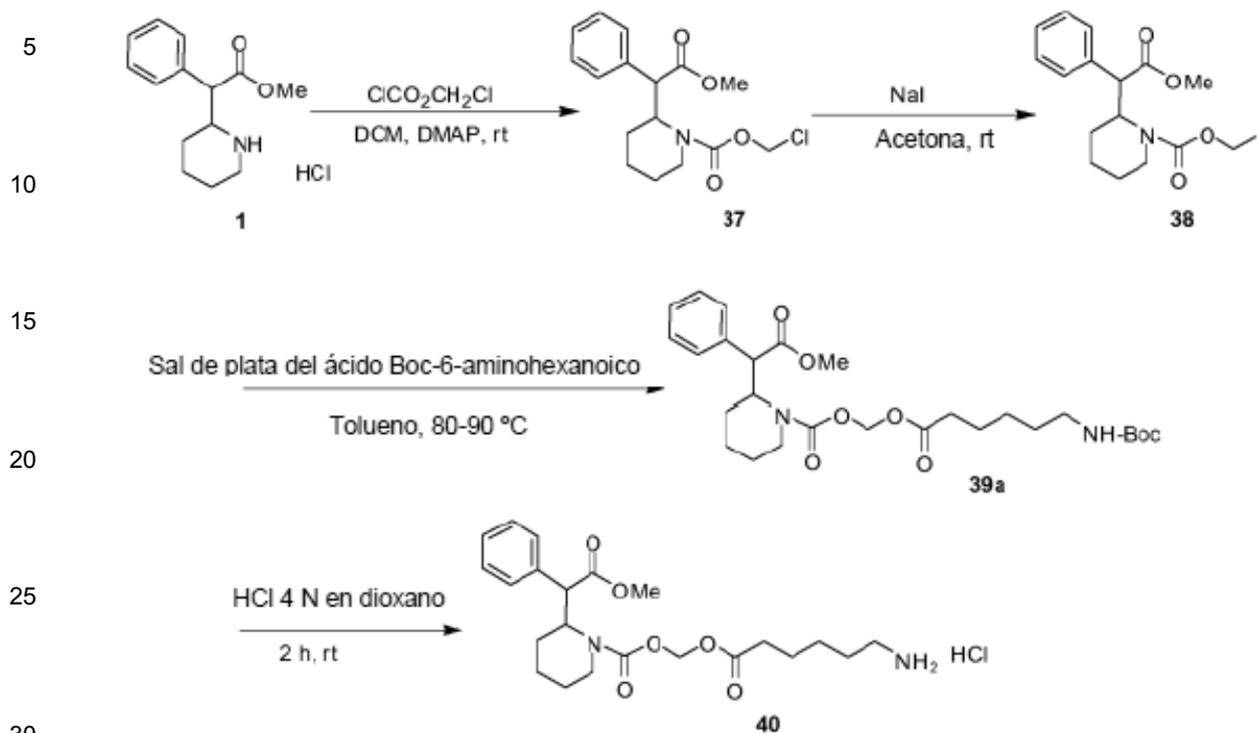
En otras modalidades, la síntesis de nicotinato-etanolamina-CO-MPH (**25a**; $\text{R}^2 = 3\text{-piridinil}$) es como sigue:

A una solución de **15a** (0,1 g, 0,28 mmol) y TEA (0,15 ml, 1,12 mmol) en DCM (8 ml) se agregó cloruro de nicotinoilo (0,055 g, 0,31 mmol). Después de la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con agua (1 ml) y el solvente se evaporó hasta la sequedad. El residuo se disolvió en EtOAc (60 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5 % (2 x 50 ml) y salmuera (1 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad para dar un derivado del ácido nicotínico **25a** (0,13 g).

En algunas modalidades, la síntesis de succinato-etanolamina-CO-MPH (**25b**; $\text{R}^2 = \text{---}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$) es como sigue:

A una solución de **15a** (0,11 g, 0,31 mmol) y TEA (0,13 ml, 0,9 mmol) en THF (8 ml) se agregó anhídrido succínico (0,034 g, 0,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 acuoso al 1 % (2 x 40 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó hasta la sequedad para dar **25b** (0,12 g) como un sólido.

En otras modalidades, la síntesis de 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**40**) es como sigue:



A. Síntesis de la sal de plata del ácido Boc-6-aminohexanoico:

El ácido Boc-6-aminohexanoico (0,85 g, 3,68 mmol) se agregó al agua (4 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A esta suspensión se agregó NaOH 1 N con agitación constante hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 7 y la mezcla se volvió una solución clara. A esta solución, se agregó lentamente nitrato de plata (0,63 g, 3,68 mmol) en agua (2 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para producir un sólido blanco (1,09 g) (rendimiento, 88 %).

B. Síntesis del 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de clorometilo (**37**):

El clorhidrato de metilfenidato (**1**) (2,70 g, 10 mmol) se suspendió en DCM (75 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se agregó 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (4,887 g, 40 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. El cloroformiato de clorometilo (3,224 g, 25 mmol) en DCM (10 ml) se agregó lentamente. El baño de hielo se retiró y la reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Se agregó acetato de etilo (250 ml), seguido por agua (20 ml) para inactivar la reacción. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con HCl 1 N (40 ml) y salmuera (2 x 40 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1) para dar **37** como un aceite incoloro (2,60 g) (rendimiento, 80 %).

C. Síntesis del 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo (**38**):

Una mezcla de **37** (0,28 g, 0,86 mmol) y yoduro de sodio (0,387 g, 2,58 mmol) en acetona (6 ml) se agitó toda la noche. La acetona se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo (80 ml) y se lavó con bisulfato de sodio saturado (30 ml) y salmuera (30 ml) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó y el residuo se secó a vacío para dar **38** como un jarabe (0,263 g) (rendimiento, 73 %).

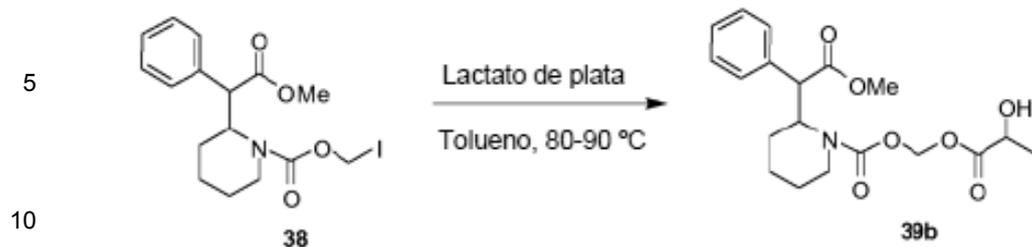
D. Síntesis del Boc-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**39a**):

Una mezcla de **38** (0,43 g, 1,03 mol) y la sal de plata del ácido Boc-6-aminohexanoico (1,05 g, 3,09 mmol) en tolueno (30 ml) se llevó a reflujo durante 3 horas. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **39a** como un sólido higroscópico (0,5 g) (rendimiento, 70 %).

E. Síntesis del 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**40**):

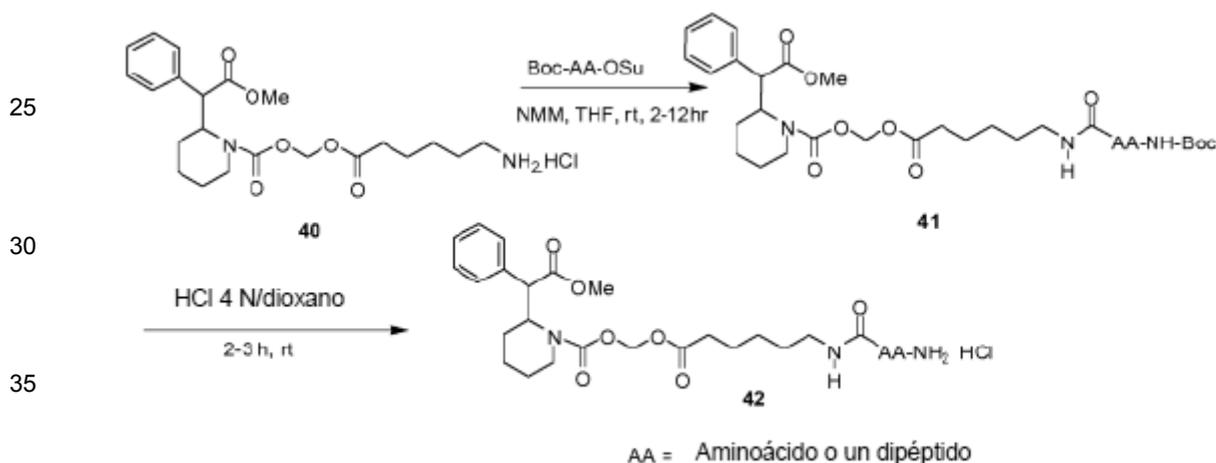
El compuesto **39a** (0,21 g, 0,40 mmol) se agitó con HCl 4 N/dioxano (5-6 ml) durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se concentró hasta la sequedad para producir **40** como un sólido higroscópico (0,166 g) (rendimiento, 91 %).

En otras modalidades, la síntesis de lactato-CH₂OCO-MPH (**39b**) es como sigue:



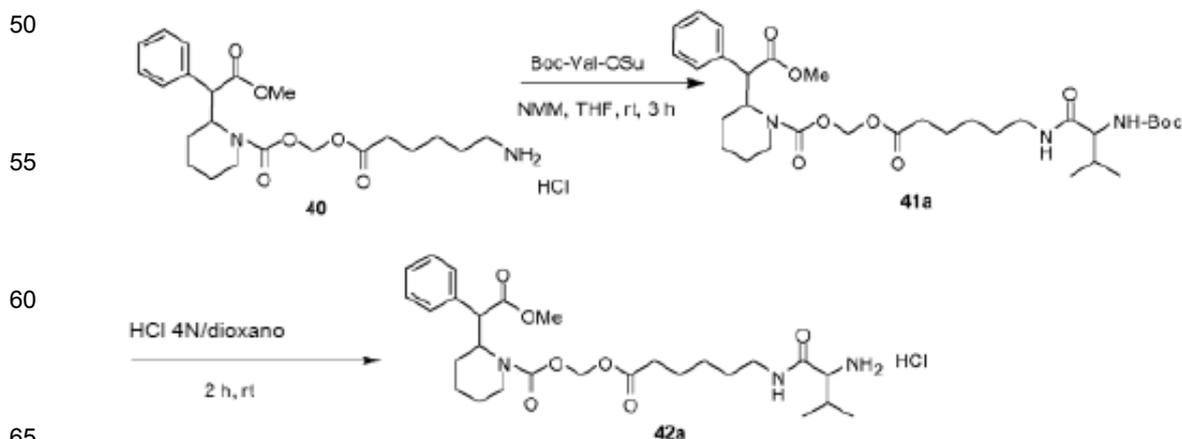
15 Una mezcla del compuesto **38** (0,428 g, 1,03 mmol) y lactato de plata (0,61 g, 3,09 mmol) en 30 ml de tolueno se calentó a 80-90 °C durante 3 horas. El sólido se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa para dar **39b** como jarabe (0,28 g) (rendimiento, 64 %).

20 En algunas modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los derivados de aminoácido y de péptido de los conjugados de metilfenidato-1-carboxilato de (6-aminohexanoiloxi)metilo (**42**) es como sigue:



40 La sal de clorhidrato de **40** (1 eq.) se trató con un aminoácido protegido con Boc o un éster succinimidilo de péptido (1,05 eq.) en presencia de *N*-metilmorfolina (NMM) (3 eq.) en THF durante 2-12 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo crudo se recogió en EtOAc y se lavó con bicarbonato saturado, solución de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta la sequedad para producir el aminoácido protegido con Boc o el derivado peptídico **41**. El derivado protegido con Boc **41** se desprotegió mediante el uso de HCl 4 N/dioxano durante 2-3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó hasta la sequedad para producir la sal de clorhidrato del derivado de aminoácido o de péptido **42**.

En otras modalidades, la síntesis de Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**42a**) es como sigue:



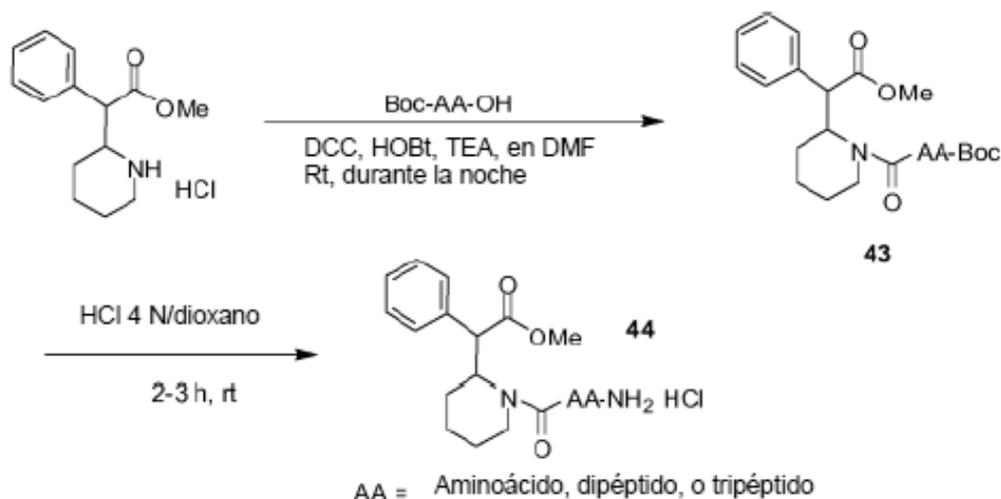
A. Síntesis de Boc-Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**41a**):

El compuesto **40** (0,08 g, 0,175 mmol) se recogió en THF anhidro (10 ml). Se agregaron NMM (0,06 ml, 0,525 mmol) y éster de succinimidilo protegido con Boc (0,06 g, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El solvente se concentró hasta la sequedad y el producto crudo se recogió en acetato de etilo (100 ml), se lavó una vez con cada uno de bicarbonato saturado (40 ml), solución de cloruro de amonio (40 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró hasta la sequedad para producir **41a** (0,084 g) (rendimiento, 77 %).

B. Síntesis de Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (**42a**):

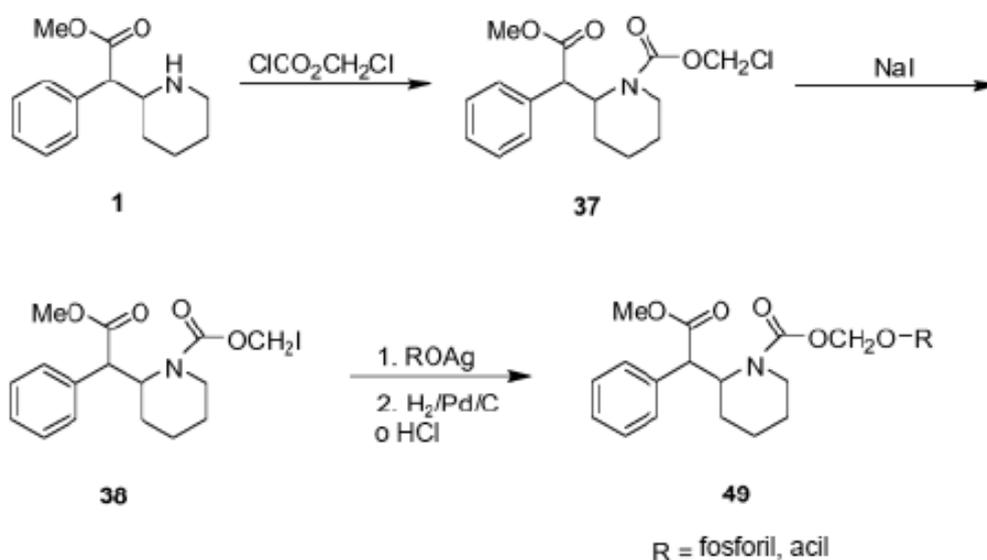
El compuesto **41a** (0,084 g, 0,14 mmol) se disolvió en HCl 4 N/dioxano (4-5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El dioxano se concentró hasta la sequedad para producir **42a** (0,078 g) (rendimiento, 100 %).

En otras modalidades, el procedimiento general para la síntesis de conjugados de aminoácidos y péptidos del metilfenidato (**44**) es como sigue:



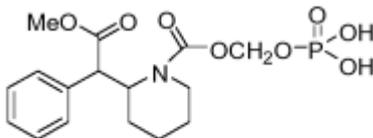
El clorhidrato de metilfenidato (1 eq.) se recogió en DMF anhidro. El aminoácido o péptido protegido con Boc (1,05 eq.), DCC (1,05 eq.), HOBT (1,1 eq.) y TEA (2,5 eq.) se agregaron. La mezcla se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La DMF se evaporó a vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bisulfato de sodio al 1 % y salmuera. La capa orgánica se concentró hasta la sequedad para producir el conjugado protegido con Boc. El grupo Boc se desprotegió mediante tratamiento con HCl 4 N/dioxano durante 2-3 horas a temperatura ambiente. El dioxano se evaporó hasta la sequedad para producir el derivado de aminoácido o del péptido del metilfenidato (**44**).

En otras modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los conjugados de metilfenidato con el enlazador -C(O)OCH₂O- es como sigue:



A una solución de carbamato de yodometilo del metilfenidato **38** (1-1,5 mmol) en tolueno (25-50 ml) se agregó la sal de plata del ácido (3 eq.). La mezcla se calentó desde 80 °C hasta el reflujo durante 3 horas, en dependencia de la sal de plata del ácido. Después de que la reacción se completó, el sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante columna para dar el conjugado. El conjugado fue el producto final o necesitó ser desprotegido. Todos los grupos protectores en estos procedimientos fueron grupos bencilo pero también pueden utilizarse otros. El conjugado en metanol se hidrogenó con 10 % de Pd/C mediante el uso de un globo de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró. El filtrado se concentró y se secó para dar el conjugado final **49**.

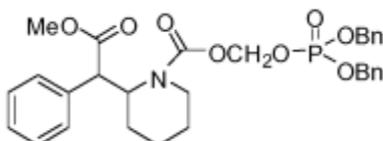
En algunas modalidades, la síntesis de fosfato-CH₂OCO-MPH (49a), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A, B y C:

**49a**

A. Síntesis de dibencil fosfato de plata:

El dibencil fosfato (2,78 g, 10 mmol) en agua (40 ml) se enfrió en un baño de hielo. Posteriormente, se agregó NaOH 1N mientras se agitaba el matraz, hasta que el pH de la solución fue de aproximadamente 7. El sólido se disolvió casi completamente. Después se agregó lentamente nitrato de plata (1,89 g, 11 mmol) en agua (20 ml). Después de la adición, el sólido resultante se recolectó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío sobre pentóxido de fósforo para producir el dibencil fosfato de plata (3,18 g) (rendimiento, 82,5 %) como un sólido blanco.

B. Síntesis de (BnO) 2-fosfato- CH₂OCO-MPH:

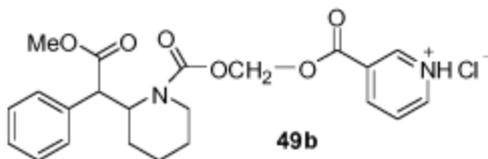


El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo **38** (0,260 g, 0,62 mmol) y dibencil fosfato de plata (0,719 g, 1,87 mmol) en tolueno (20 ml) se llevaron a reflujo durante 1,5 horas. El sólido se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1 a 1:1) para dar el conjugado protegido (0,27 g) (rendimiento, 76,3 %) como un aceite incoloro.

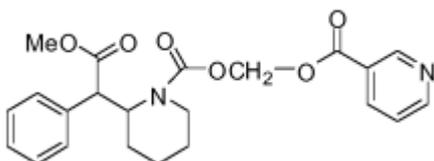
C. Síntesis del fosfato-CH₂OCO-MPH (**49a**):

El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de (bis(benciloxi)fosforiloxi)metilo (0,267 g, 0,47 mmol) en metanol (8 ml) se hidrogenó bajo 10 % de Pd/C (anhidro, 90 mg) con un globo de hidrógeno durante 2 horas.; El catalizador se filtró a través de celite. El catalizador se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar **49a** (0,136 g) (el rendimiento fue de 74,6 %) como un sólido amorfo blanco.

En algunas modalidades, la síntesis de nicotinato-CH₂OCO-MPH·HCl (49b), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A y B:



Síntesis del nicotinato-CH₂OCO-MPH, cuya estructura se muestra más abajo:

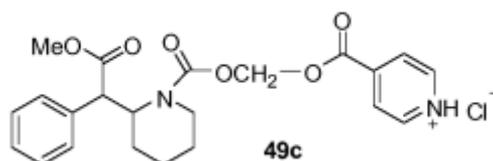


El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo **38** (0,457 g, 1,10 mmol) y nicotinato de plata (0,755 g, 3,28 mmol) en tolueno (20 ml) se llevó a reflujo durante 2 horas. El sólido se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 2:1 a 1:1) para dar **49b** en forma de base libre (0,256 g) (rendimiento, 56,7 %) como un aceite incoloro.

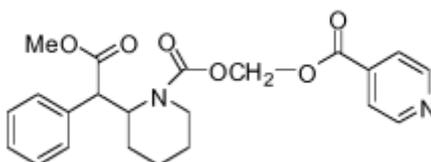
B. Síntesis del nicotinato-CH₂OCO-MPH•HCl (**49b**):

El nicotinato de (2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboniloxi)metilo (0,256 g, 0,62 mmol) en acetona (8 ml) se trató con HCl 1,25 N/MeOH (0,75 ml, 0,93 mmol). El solvente se evaporó a temperatura ambiente. El residuo resultante se coevaporó con acetona (2 x 3 ml) y después se disolvió en acetona (0,8 ml) y se agregó éter (20 ml). Después de raspar con una espátula, se formó gradualmente un sólido y se recolectó mediante filtración para producir **49b** (0,180 g) (rendimiento, 64,6 %).

En otras modalidades, la síntesis de isonicotinato-CH₂OCO-MPH•HCl (**49c**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A y B:



Síntesis del isonicotinato-CH₂OCO-MPH, cuya estructura se muestra más abajo:

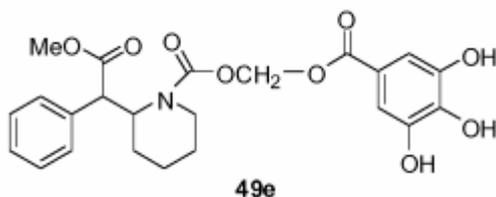


El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo **38** (0,555 g, 1,33 mmol) e isonicotinato de plata (0,918 g, 3,99 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó durante 1,5 horas a 90 °C. El sólido se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 1,2:1 a 1:1) para dar **49c** en forma de base libre (0,286 g) (rendimiento, 52,1 %) como un jarabe.

B. Síntesis del isonicotinato-CH₂OCO-MPH•HCl (**49c**):

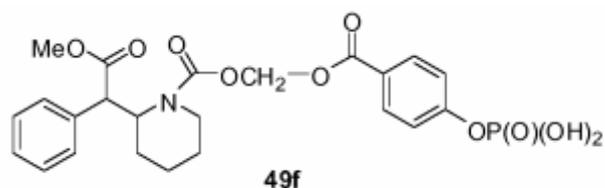
El isonicotinato de (2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboniloxi)metilo (0,286 g, 0,62 mmol) en metanol (4 ml) se trató con HCl 1,25 N/MeOH (1 ml, 1,25 mmol). El solvente se evaporó a temperatura ambiente. El residuo se coevaporó con metanol (2 x 5 ml) y se agregó acetona (4 ml). Se formó gradualmente un sólido y la acetona se evaporó. El sólido se recolectó y se lavó con éter (4 x 2 ml) para producir **49c** (0,228 g) (rendimiento, 73,2%) como un sólido blanquecino.

En algunas modalidades, la síntesis de galato-CH₂OCO-MPH (**49e**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:



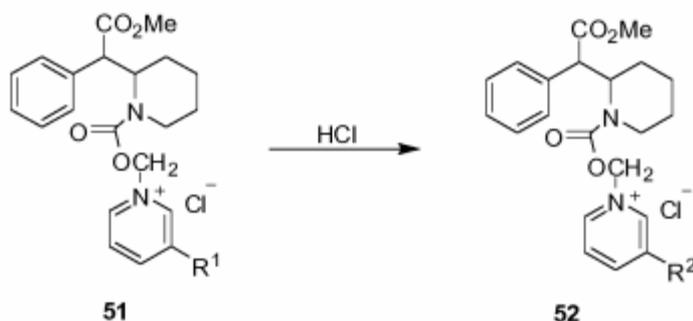
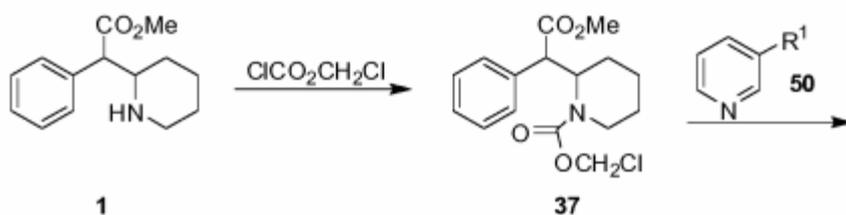
El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo **38** (0,477 g, 1,14 mmol) y 3,4,5-tris(benciloxi)benzoato de plata (1,877 g, 3,43 mmol) en tolueno (50 ml) se calentaron durante 1 hora a 85 °C. El sólido se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1) para dar 0,55 g de un sólido amorfo, el cual se hidrogenó bajo 10 % de Pd/C (anhidro, 150 mg) en metanol (25 ml) con un globo de hidrógeno durante 2 horas. El catalizador se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó hasta la sequedad para dar **49e** (0,315 g) (rendimiento, 60,1 %) como un sólido amorfo.

En otras modalidades, la síntesis del fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-MPH (**49f**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:



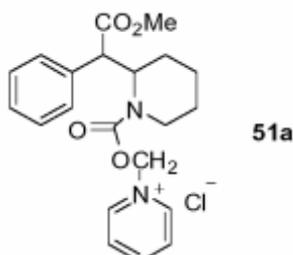
10 El 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidin-1-carboxilato de yodometilo **38** (0,47 g, 1,13 mmol) y 4-(bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoato de plata (1,01 g, 2 mmol) en tolueno (50 ml) se calentaron durante 1 hora a 90 °C. El sólido se filtró a través de celite. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1-2:1) para dar 0,45 g de un aceite incoloro, el cual se hidrogenó bajó 10 % de Pd/C (anhidro, 100 mg) en metanol (15 ml) con un globo de hidrógeno durante 1 hora. El catalizador se filtró a través de celite. El filtrado se evaporó para dar **49f** (0,326 g) (rendimiento, 56,8 %) como un sólido amorfo.

15 En algunas modalidades, el procedimiento general para la síntesis de los conjugados tipo piridinio del metilfenidato es como sigue:



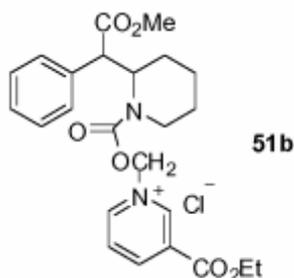
50 El clorometil carbamato del metilfenidato **37** (1-1,5 mmol) y piridina o el derivado de piridina **50** (1-7 mmol) en acetonitrilo (6-10 ml) se calentaron durante 3,5 horas a 48 horas a 70 °C. Después de que se completó la reacción, el solvente se evaporó. El residuo se purificó para dar el conjugado. El conjugado fue el producto final o necesitó ser desprotegido. Todos los grupos protectores para estas reacciones fueron grupos *ter*-butilo, los cuales se eliminaron con HCl 4 N/dioxano, pero pueden utilizarse otros grupos protectores.

55 En otras modalidades, la síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-piridina (**51a**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:



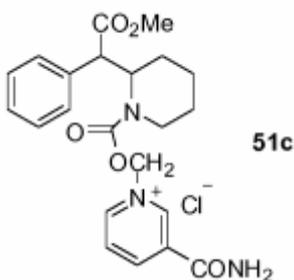
El clorometil carbamato del metilfenidato **37** (0,326 g, 1 mmol) y piridina (0,566 ml, 7 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentaron durante 3,5 horas a 70 °C. El solvente se evaporó y después se coevaporó con tolueno (2 x 5 ml). El residuo resultante se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó metil *ter*-butil éter (TBME) (15 ml). El líquido lechoso se decantó. El residuo se secó a vacío para dar **51a** (0,404 g) (rendimiento, 99,8 %) como un sólido amorfo.

En otras modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt (**51b**), cuya estructura se muestra más abajo es como sigue:



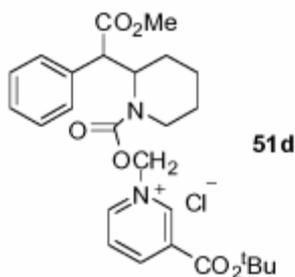
El clorometil carbamato de metilfenidato **37** (0,326 g, 1 mmol) y nicotinato de etilo (0,453 g, 3 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentaron durante 24 horas a 70 °C. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml) y se agregó TBME (40 ml). El sólido se formó y el líquido se decantó. El procedimiento anterior se repitió dos veces. El residuo resultante se secó a vacío para dar **51b** (0,325 g) (rendimiento, 68,1 %) como un sólido blanquecino.

En algunas modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinamida (**51c**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:



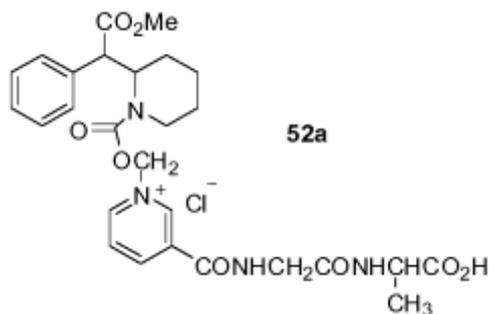
El clorometil carbamato de metilfenidato **37** (0,326 g, 1 mmol) y nicotinamida (0,122 g, 1 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se calentaron durante 26 horas a 70 °C. El solvente se evaporó y al residuo resultante se le agregó EtOAc (40 ml). Después de raspar con una espátula, se formó gradualmente un sólido y se recolectó mediante filtración. El sólido se lavó adicionalmente con EtOAc (3 x 3 ml) y se secó a vacío para producir **51c** (0,298 g) (rendimiento, 66,5 %) como un sólido blanquecino.

En algunas modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-O^tBu (**51d**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:

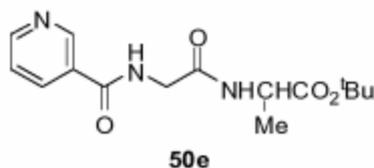


El clorometil carbamato de metilfenidato **37** (0,489 g, 1,5 mmol) y nicotinato de *ter*-butilo (0,806 g, 4,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentaron durante 7 horas a 70 °C. El solvente se evaporó. Al residuo en DCM (1 ml) se agregó TBME (40 ml). El líquido se decantó y el residuo se disolvió en DCM (1 ml) y después se agregó TBME (30 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME (3 x 4 ml) y se secó a vacío para producir **51d** (0,325 g) (rendimiento, 47,4 %) como un sólido blanquecino.

En otras modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala (**52a**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A, B y C:

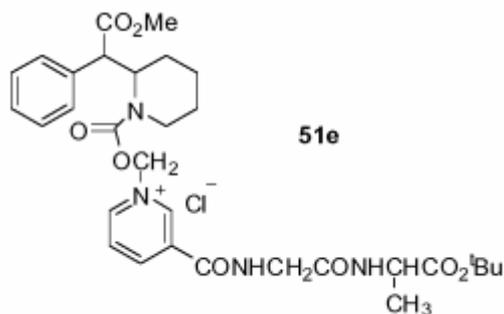


A. Síntesis de 2-(2-(nicotinamido)acetamido)propanoato de *ter*-butilo (**50e**), cuya estructura se muestra más abajo:



Al H-Gly-Ala-O^tBu (0,85 g, 4,2 mmol) en DCM (30 ml) se agregó Et₃N (1,17 ml, 8,4 mmol). Se agregó clorhidrato del cloruro de nicotinoilo (0,748 g, 4,2 mmol) en porciones (4 veces, en 20 minutos) en un baño de hielo. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 hora por debajo de 5 °C. Se agregó agua (30 ml) para inactivar la reacción, seguido por DCM (50 ml). La capa de DCM se lavó adicionalmente con 5 % de NaHCO₃ y salmuera (30 ml cada uno) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (6 % de MeOH/DCM) para dar **50e** (0,881 g) (rendimiento, 68,3 %) como un sólido amorfo.

B. Síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala-O^tBu (**51e**), cuya estructura se muestra más abajo:

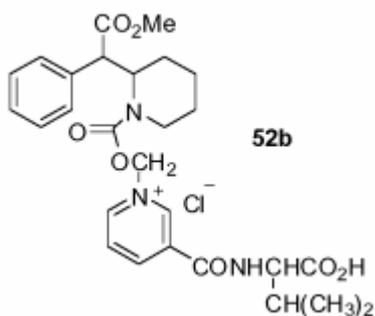


El clorometil carbamato del metilfenidato **37** (0,489 g, 1,5 mmol) y 2-(2-(nicotinamido)acetamido)propanoato de *ter*-butilo **50e** (0,461 g, 1,5 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentaron durante 24 horas a 70 °C. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml) y se agregó TBME (25 ml). El sólido se formó y el líquido se decantó. El procedimiento anterior se repitió cuatro veces. El sólido se recolectó, se lavó con TBME (3 x 2 ml) y se secó a vacío para dar **51e** (0,576 g) (rendimiento, 60,7 %) como un sólido blanquecino.

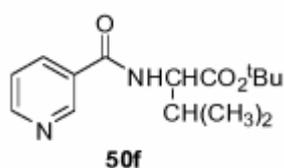
C. Síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala (**52a**):

A **51e** (0,367 g, 0,58 mmol) en DCM (1 ml) se agregó HCl 4 M/dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (2 ml) y se agregó TBME (25 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME (2 x 1 ml) y se secó a vacío para producir **52e** (0,322 g) (rendimiento, 96,1 %) como un sólido.

En otras modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val (**52b**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A, B y C:

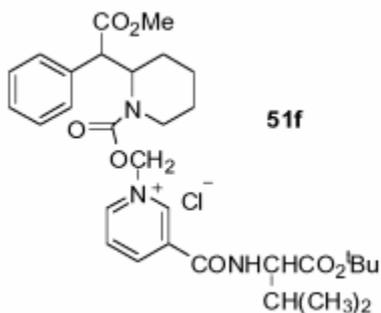


15 A. Síntesis de 3-metil-2-(nicotinamido)butanoato de *ter*-butilo (**50f**), cuya estructura se muestra más abajo:



25 El **50f** se preparó mediante el mismo procedimiento que el **50e** y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (3 % MeOH/DCM) para dar **50f** (0,882 g, escala a 3 mmol) (rendimiento, 98,4 %) como un jarabe.

B. Síntesis del cloruro MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val-O^tBu (**51f**), cuya estructura se muestra más abajo:

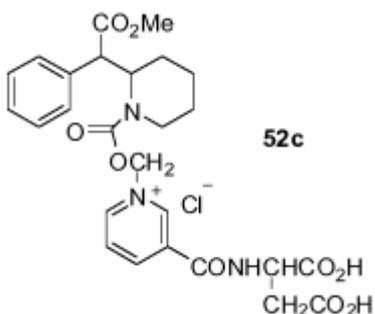


45 El clorometil carbamato del metilfenidato **37** (0,489 g, 1,5 mmol) y el 3-metil-2-(nicotinamido)butanoato de *ter*-butilo **50f** (0,278 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentaron durante 40 horas a 70 °C. El solvente se evaporó. Al residuo en TBME (5 ml) se agregaron hexanos (10 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME/hexanos (1:1, 6 x 3 ml) y se secó a vacío para dar **51f** (0,464 g) (rendimiento, 76,8 %).

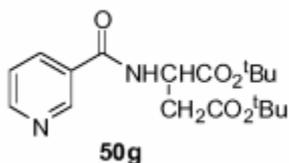
C. Síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val (**52b**):

50 Al **51f** (0,302 g, 0,5 mmol) en DCM (1 ml) se agregó HCl 4 N/dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 5 h. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1,5 ml) y se agregó TBME (25 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME (4 x 2 ml) y se secó a vacío para dar **52b** (0,329 g) (rendimiento, 100 %) como un sólido.

55 En otras modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Asp (**52c**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue en las etapas A, B y C:

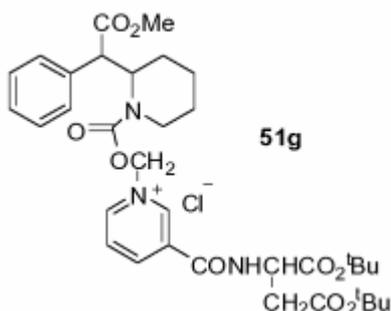


A. Síntesis del 2-(nicotinamido)succinato de di-*ter*-butilo (**50g**), cuya estructura se muestra más abajo:



El compuesto **50g** se preparó mediante el mismo procedimiento que para **50e**.

B. Síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp(O^tBu)-O^tBu (**51g**), cuya estructura se muestra más abajo:

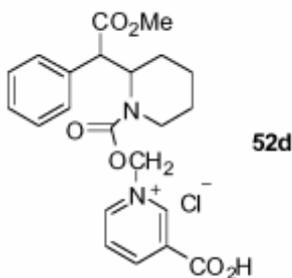


El clorometil carbamato de metilfenidato **37** (0,489 g, 1,5 mmol) y 2-(nicotinamido)succinato de di-*ter*-butilo **50g** (0,35 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 ml) se calentaron durante 24 horas a 70 °C. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (7 % MeOH/DCM, después 11% de MeOH/DCM) para dar **51g** (0,452 g) (rendimiento, 66,8 %) como un sólido amorfo.

C. Síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp (**52c**):

El compuesto **51g** (0,45 g, 0,67 mmol) en HCl 4 N/dioxano (5 ml) se agitó durante 3 horas. El solvente se evaporó. El residuo se coevaporó con DCM (4 x 5 ml), después se disolvió en DCM (4 ml) y se agregó TBME (25 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME (4 x 2 ml) y se secó a vacío para producir el **52c** (0,357 g) (rendimiento, 95,1 %) como un sólido.

En otras modalidades, la síntesis del cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinato (**52d**), cuya estructura se muestra más abajo, es como sigue:



El cloruro de 3-(*ter*-butoxicarbonil)-1-((2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)piperidin-1-carboniloxi)metil)piridio **51d** (0,202 g, 0,4 mmol) en HCl 4 N/dioxano (5 ml) se agitó durante 24 horas. El solvente se evaporó. El residuo se disolvió en DCM (1 ml) y se agregó TBME (20 ml). El sólido resultante se recolectó, se lavó con TBME (3 x 1 ml) y se secó a vacío para dar **52d** (0,172 g) (rendimiento, 95,8 %) como un sólido.

60 Kits Farmacéuticos

En algunas modalidades, en la presente descripción se describen kits farmacéuticos que comprenden un conjugado, profármaco o composición de la presente tecnología que tienen un aumento de la solubilidad en agua en comparación con el metilfenidato no conjugado. En algunas modalidades, una cantidad específica de dosis individuales en un empaque contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de los profármacos o conjugados de la presente tecnología. En algunas otras modalidades, el kit comprende películas o tiras delgadas orales que comprenden los profármacos o los

conjugados de la presente tecnología. Los kits farmacéuticos pueden ser para el tratamiento o la prevención de ADHD, ADD o síntomas de abstinencia de fármacos en un paciente. El paciente puede ser un paciente humano o animal. Los pacientes humanos adecuados incluyen pacientes pediátricos, pacientes geriátricos (ancianos), y pacientes normativos. El kit comprende una cantidad específica de las dosis individuales en un empaque que contiene una cantidad farmacéuticamente eficaz de al menos un conjugado de metilfenidato de la presente tecnología. El kit puede incluir además las instrucciones para el uso del kit. La cantidad especificada de las dosis individuales puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 dosis individuales, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 dosis individuales, alternativamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 dosis individuales, que incluyen, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 100, e incluyen cualesquiera incrementos adicionales de estos, por ejemplo, aproximadamente x1, aproximadamente x2, aproximadamente x2,5, aproximadamente x5, aproximadamente 10 y factores multiplicados de estos, (por ejemplo, aproximadamente x1, aproximadamente x2, aproximadamente x2,5, aproximadamente x5, aproximadamente x10, etcétera).

La tecnología descrita en el presente documento y sus ventajas serán mejor comprendidos por referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos son proporcionados para describir las modalidades específicas de la presente tecnología. Los ejemplos que no están incluidos en las reivindicaciones adjuntas se dan solo con fines comparativos.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comparación de los perfiles farmacocinéticos orales (PK) de los conjugados de metilfenidato y oxácidos.

Los conjugados de profármaco ilustrativos se sintetizaron como se describió anteriormente. Las concentraciones plasmáticas orales del metilfenidato liberado del nicotinato-CH₂OCO-MPH, fosfato-CH₂OCO-MPH, galato-CH₂OCO-MPH, lactato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala, Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-nicotinamida, 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-O^tBu, MPH-CO₂CH₂-nicotinato, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, MPH-CO₂CH₂-piridina, isonicotinato-CH₂OCO-MPH y fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-MPH se compararon con el metilfenidato no conjugado después de la administración oral en ratas. Las ratas se dosificaron con soluciones orales de los profármacos conjugados en una cantidad equivalente a 2 mg/kg de la base libre de metilfenidato y se comparó con una solución equimolar del clorhidrato de metilfenidato no conjugado.

Las concentraciones plasmáticas de metilfenidato se midieron mediante LC-MS/MS en el tiempo. Las Figuras 13 - 30 demuestran las diferentes curvas de PK logradas por los diferentes conjugados de metilfenidato en comparación con las formas no conjugadas y todos los datos específicos de parámetros farmacocinéticos se presentan en las Tablas 2 - 4. La liberación del metilfenidato a partir de los profármacos varió en dependencia del enlazador y de los oxácidos unidos al metilfenidato. Los cambios en la cantidad de metilfenidato liberado a partir de los profármacos, según se midió por el área bajo la curva, estuvieron en el intervalo de 0-185 %-AUC en comparación con el clorhidrato de metilfenidato no conjugado.

Los vehículos de dosificación para los experimentos de PK son como sigue: Figura 13 - 10 % de Tween en agua. Figuras 14 y 15 - agua. Figura 16 - conjugado en 50 % de PEG-400 en agua; control: agua. Figura 17 - 50 % de PEG-400 en agua. Figura 18 - 10 % de Tween en agua. Figuras 19 - 27 - agua. Figuras 28 y 29 - solución salina amortiguada con fosfato (PBS). Figura 30 - 10 % de Tween en agua.

Tabla 2. Parámetros de PK para los profármacos de metilfenidato dosificados vía sonda oral en ratas.

Conjugado	AUC _{0-4h} [ng/ml×h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]	Metilfenidato			AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
				AUC _{0-4h} [ng/ml×h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]			
Nicotinato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	64,3	83,8	0,30	93,0	110,1	0,250	69 %	76 %	120 %
Fosfato-CH ₂ OCO-MPH (PO) ^a	154,5	158,9	0,25	106,1	113,8	0,283	146 %	140 %	88 %

5	Fosfato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	110,8	110,8	0,250	59,8	77,0	0,250	185 %	144 %	100 %
	Galato-CH ₂ OCO-MPH (PO) ^b	85,6	77,3	0,600	106,1	113,8	0,283	81 %	68 %	212 %
	Galato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	85,6	77,3	0,600	187,2	176,8	0,450	46 %	44 %	133 %
10	Lactato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	132,3	122,5	0,300	182,3	162,8	0,250	73 %	75 %	120 %
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Asp (PO)	125,6	97,3	0,300	116,3	111,1	0,250	108 %	88 %	120 %
15	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Val (PO)	91,4	75,2	0,350	121,6	111,1	0,250	75 %	68 %	140 %
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Gly-Ala (PO)	71,0	71,8	0,250	76,9	89,6	0,300	92 %	80 %	83 %
20	Val-6-aminohexanoato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	44,9	52,7	0,250	76,9	89,6	0,300	58 %	59 %	83 %
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinamida (PO)	63,4	78,6	0,300	49,5	86,8	0,250	128 %	91 %	120 %
25	6-Aminohexanoato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	145,6	173,5	0,350	177,9	159,1	0,400	82 %	109 %	88 %
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-O ^t Bu (PO)	71,4	54,9	0,400	78,1	73,9	0,300	91 %	74 %	133 %
30	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinato (PO)	75,5	52,6	0,450	78,1	73,9	0,300	97 %	71 %	150 %
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-OEt (PO)	62,7	36,9	0,450	49,5	86,8	0,250	127 %	43 %	180 %
35	MPH-CO ₂ CH ₂ -pyridine (PO)	72,0	87,1	0,250	49,5	86,8	0,250	145 %	100 %	100 %
	Isonicotinate-CH ₂ OCO-MPH (PO)	51,9	69,8	0,250	42,1	79,9	0,250	123 %	87 %	100 %
40	Phosphate-(p-salicylate)-CH ₂ OCO-MPH (PO)	35,3	57,1	0,250	42,1	79,9	0,250	84 %	72 %	100 %

^aParámetros de PK para fosfato-CH₂OCO-MPH calculados a partir de datos combinados de tres estudios y para clorhidrato de metilfenidato a partir de los datos combinados de seis estudios.

^bParámetros de PK para galato-CH₂OCO-MPH calculados a partir de datos de un estudio y para el clorhidrato de metilfenidato a partir de los datos combinados de seis estudios.

Tabla 3. Parámetros de PK para los profármacos de metilfenidato dosificados intranasalmente en ratas.

50	Conjugado	Metilfenidato			AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
		AUC _{0-4h} [ng/ml×h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]			
55	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinamida (IN)	121,4	213,4	0.083	13%	10%	100%
	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-O ^t Bu (IN)	51,6	156,3	0.083	6%	7%	100%
60	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinato (IN)	38,8	122,0	0.083	4%	6%	71%
	MPH-CO ₂ CH ₂ -piridina (IN)	29,2	59,9	0,187	3%	3%	226%

65

Tabla 4. Parámetros de PK para los profármacos de metilfenidato dosificados intranasalmente en ratas.

Conjugado				Metilfenidato					
	AUC _{0-4h} [ng/ml×h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/ml×h]	C _{max} [ng/ml]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
MPH-CO ₂ CH ₂ - nicotinamida (IV)	62,5	67,3	0,633	320,2	295,8	0,517	20 %	23 %	123 %
MPH-CO ₂ CH ₂ - piridina (IV)	13,2	10,6	0,417	414,9	439,4	0,266	3 %	2 %	156 %

Ejemplo 2: Solubilidad en agua de los conjugados de metilfenidato.

La solubilidad en agua del fosfato-CH₂OCO-metilfenidato y el metilfenidato no conjugado se determinó a temperatura ambiente y los resultados se encuentran en la Tabla 5.

Tabla 5. Solubilidad en agua de los conjugados del metilfenidato de oxácidos

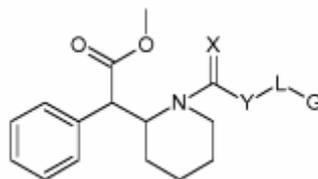
Compuesto	Solubilidad en Agua
Fosfato-CH ₂ OCO-met 1 fenidato	432 mg/ml
Clorhidrato de metilfenidato	169 mg/ml

Los resultados para el clorhidrato de metilfenidato no conjugado son consistentes con los datos de solubilidad encontrados en la literatura (191 mg/ml a 32 °C). La solubilidad en agua del conjugado de fosfato-CH₂OCO-metilfenidato es aproximadamente 2,5 veces más alta que la forma no conjugada.

En la presente especificación, el uso del singular incluye el plural excepto que se indique específicamente.

Reivindicaciones

1. Una composición que comprende al menos un conjugado de metilfenidato que tiene una estructura:

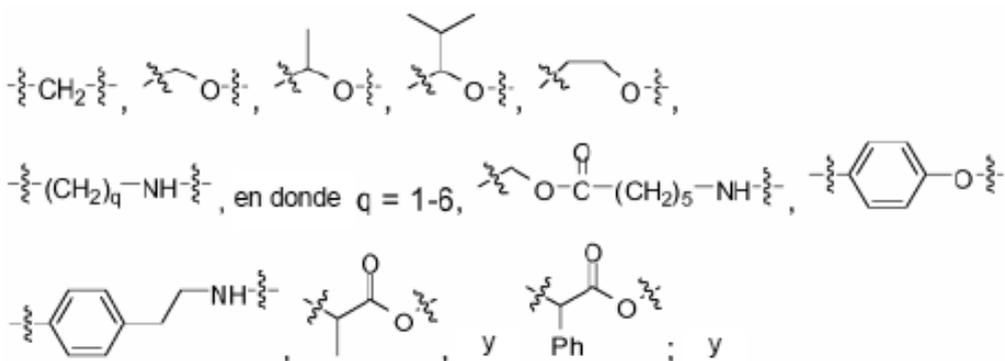


en donde

X es O;

Y se selecciona del grupo que consiste en O y N;

L se selecciona del grupo que consiste de:

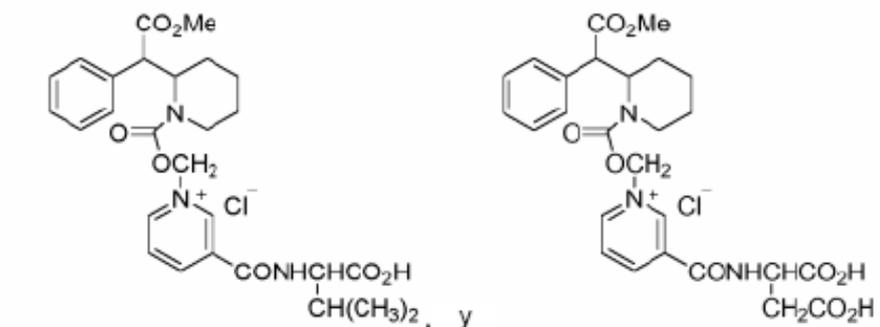
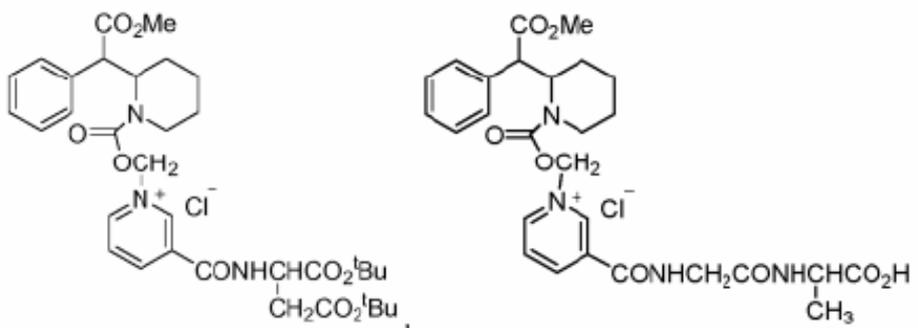
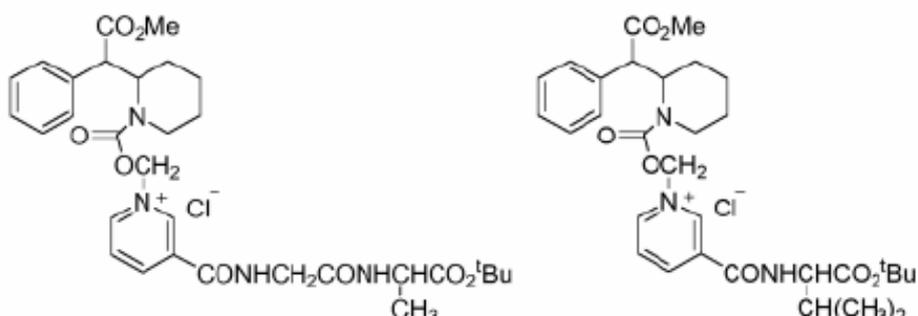


G es un derivado de carboxipiridina unido mediante un enlace amida a G2, en donde G se une covalentemente a L mediante su nitrógeno terciario y en donde G2 es un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en aminoácidos estándar, aminoácidos no estándar y aminoácidos sintéticos.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde la carboxipiridina se selecciona del grupo que consiste en ácido nicotínico, ácido isonicotínico, y ácido picolínico.
3. La composición de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde el aminoácido estándar se selecciona del grupo que consiste en 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.
4. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el conjugado es una forma de sal aniónica, anfotérica, zwitteriónica o catiónica, farmacéuticamente aceptable o mezclas de sales de estas.
5. La composición de conformidad con la reivindicación 4, en donde la forma de sal aniónica se selecciona del grupo que consiste en acetato, *l*-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, *d*-camsilato, *l*-camsilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, *d*-lactato, *l*-lactato, *d,l*-lactato, *d,l*-malato, *l*-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, *d*-tartrato, *l*-tartrato, *d,l*-tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, *d*-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarboxilato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, adentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato, galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato, hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metansulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, subsalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato.
6. La composición de conformidad con la reivindicación 4, en donde la forma de sal catiónica se selecciona del grupo que consiste en sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio y trometamina.

7. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la composición está en la forma que comprende una tableta, una cápsula, una tableta oblonga, una pastilla para chupar, una píldora, un polvo oral, una solución, una tira delgada, una película delgada oral (OTF), una tira oral, una película rectal, un parche transdérmico, un jarabe, una suspensión, un compuesto para inhalación o un supositorio.

8. La composición de conformidad con la reivindicación 1, en donde el conjugado se selecciona del grupo que consiste en:



9. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para usar en un método de tratamiento de un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección seleccionadas del grupo que consiste en trastorno de hiperactividad con déficit de atención, trastorno de déficit de atención, trastorno de espectro autista, autismo, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno de la alimentación, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, narcolepsia, síndrome de taquicardia ortostática postural, letargo, y daño neural; el método comprende administrar oralmente a un paciente una cantidad farmacéuticamente eficaz de la composición.

FIGURA 1
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS HIDROXIBENZOATOS

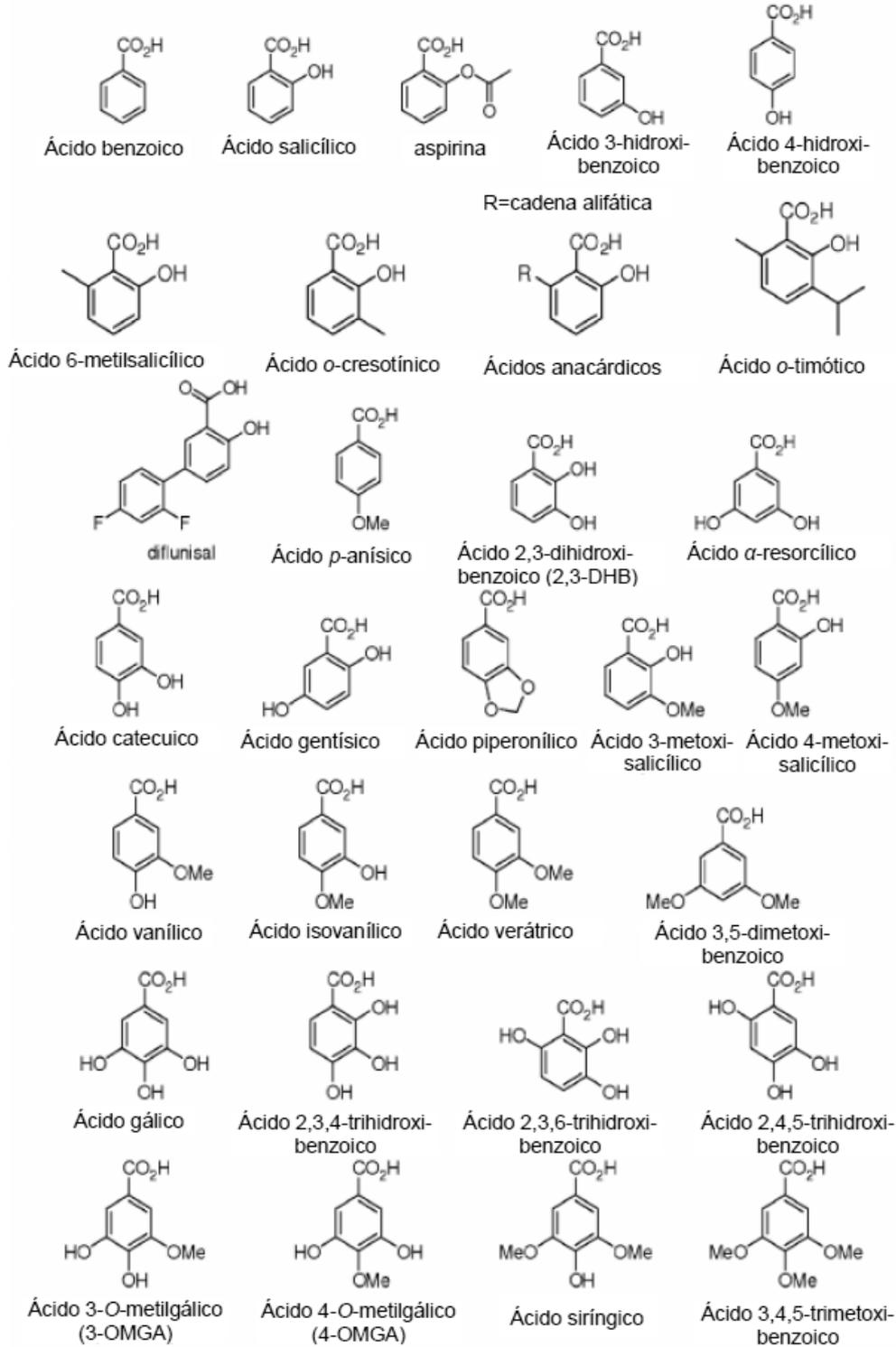
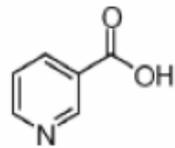
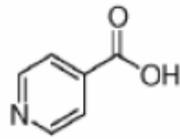


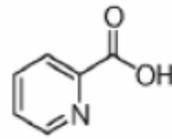
FIGURA 2
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS HETEROARIL CARBOXÍLICOS



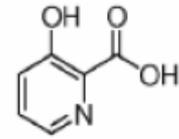
Ácido nicotínico



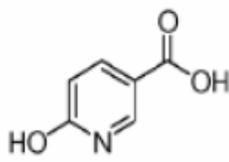
Ácido isonicotínico



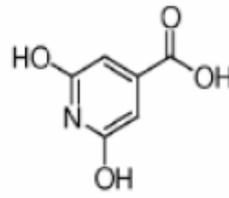
Ácido picolínico



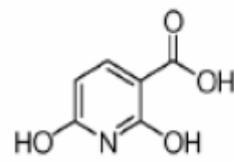
Ácido 3-hidroxicolínico



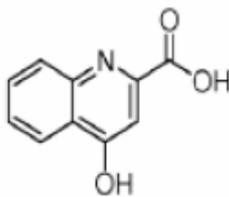
Ácido 6-hidroxicotínico



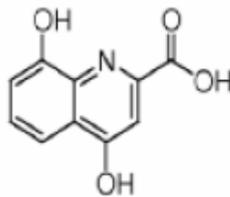
Ácido citrazínico



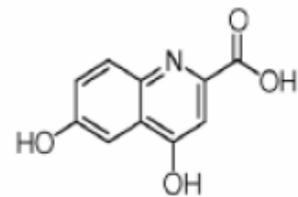
Ácido 2,6-dihidroxicotínico



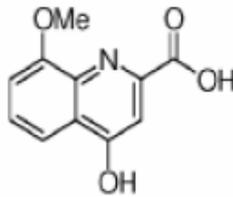
Ácido quinurénico



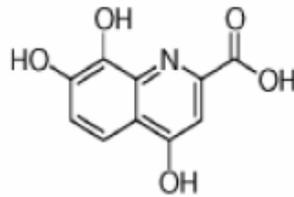
Ácido xanturénico



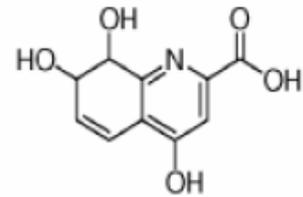
Ácido 6-hidroxi-quinurénico



Ácido 8-metoxiquinurénico



Ácido 7,8-dihidroxi-quinurénico



Ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidroxiquinurénico

FIGURA 3
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS FENILACETATOS

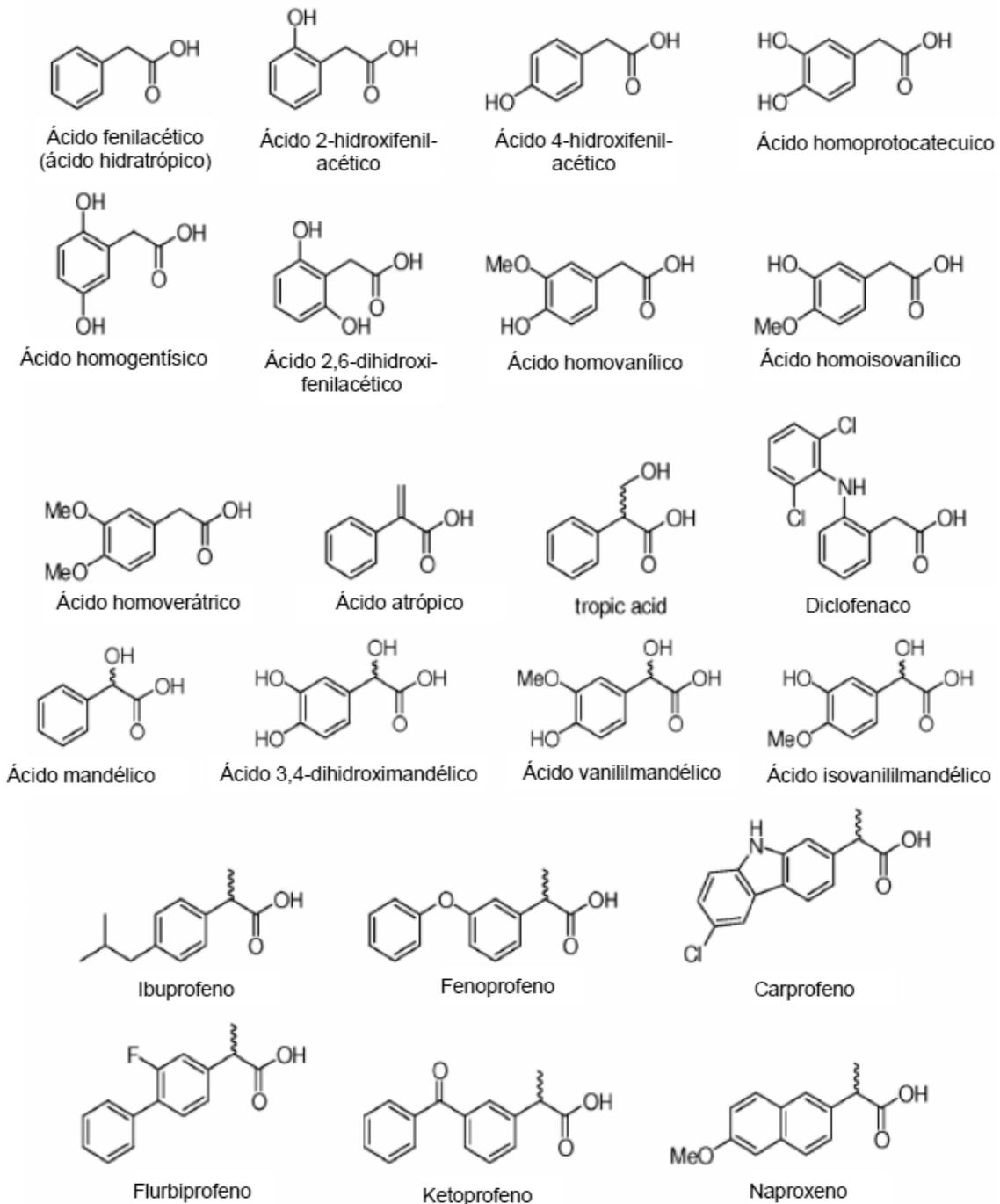
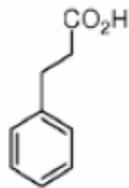
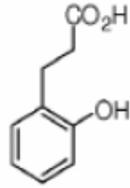


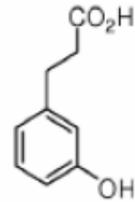
FIGURA 4
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS BENCILACETATOS



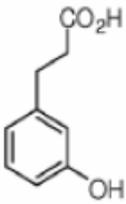
Ácido 3-fenilpropanoico
(ácido bencilacético)



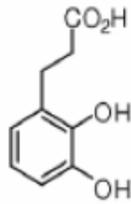
Ácido melilótico



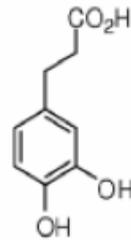
Ácido 3-hidroxifenil-
propanoico



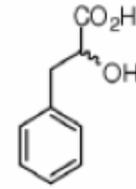
Ácido 4-hidroxifenil-
propanoico



Ácido 2,3-dihidroxifenil-
propanoico



Ácido 3,4-dihidroxifenil-
propanoico



Ácido fenil láctico

FIGURA 5
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS CINAMATOS

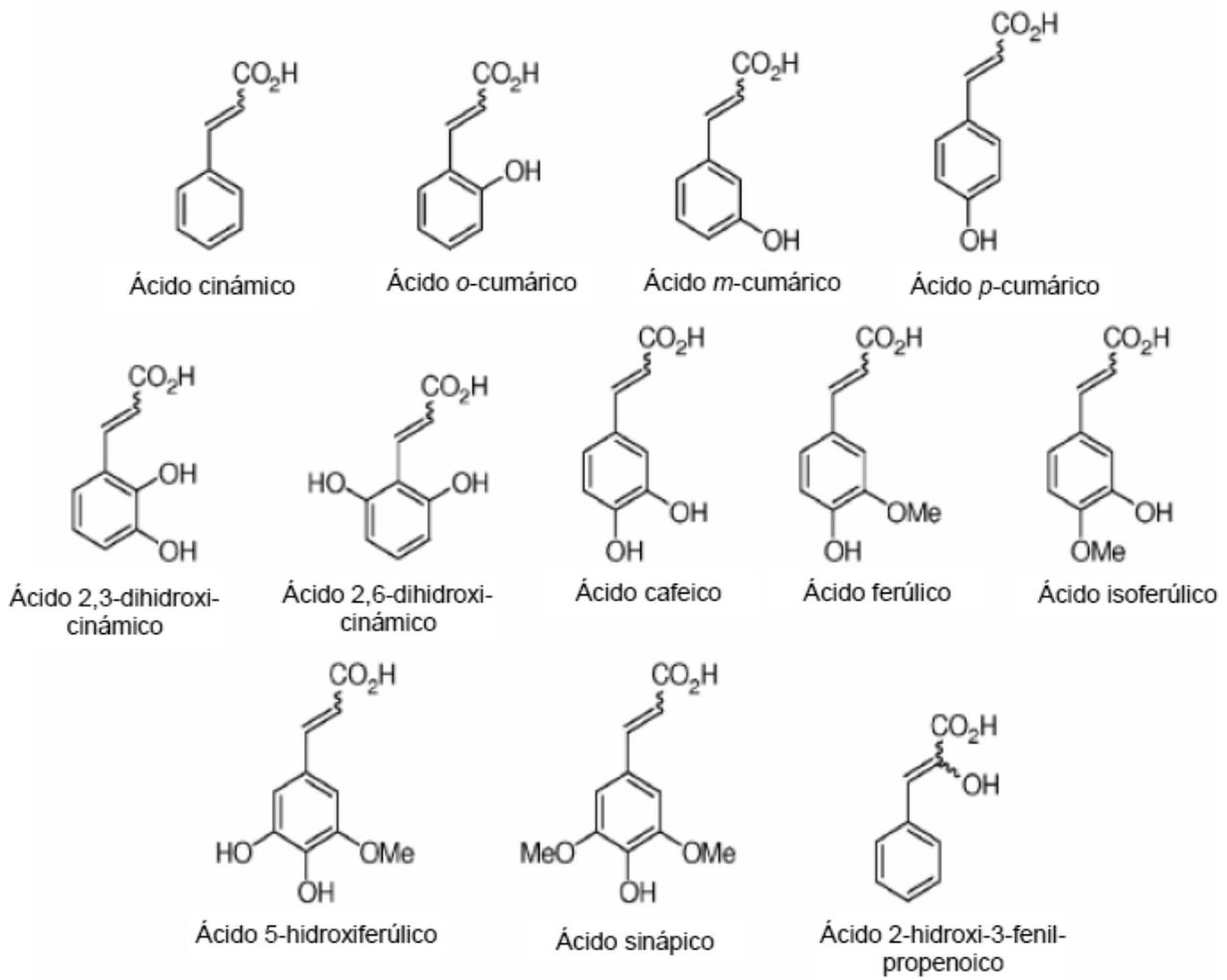
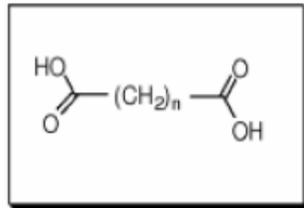
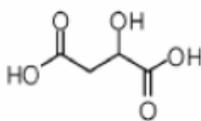


FIGURA 6
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

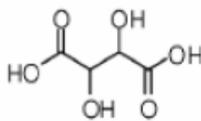


Cuando

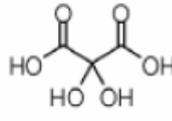
- n = 0 Ácido oxálico
- n = 1 Ácido malónico
- n = 2 Ácido succínico
- n = 3 Ácido glutárico
- n = 4 Ácido adípico
- n = 5 Ácido pimélico
- n = 6 Ácido subérico
- n = 7 Ácido azelaico
- n = 8 Ácido sebáico



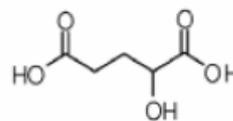
Ácido málico



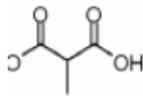
Ácido tartárico



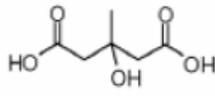
Ácido dihidroximesoxálico



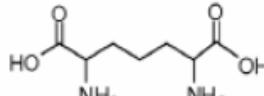
Ácido α-hidroxi-glutárico



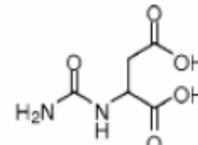
Ácido letimalónico



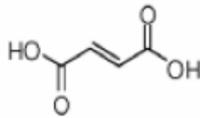
Meglutol



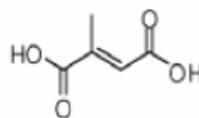
Diaminopimelic acid



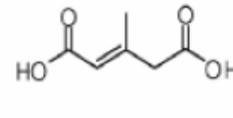
Ácido carbamoil aspártico



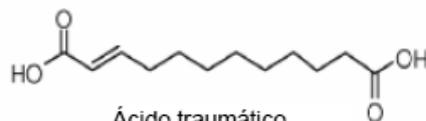
Ácido fumárico (isómero trans)
Ácido maleico (isómero cis)



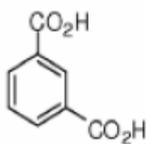
Ácido mesacónico



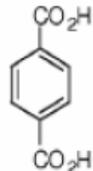
Ácido 3-metilglutaónico



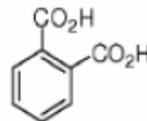
Ácido traumático



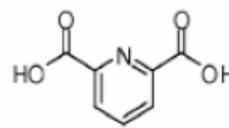
Ácido isoftálico



Ácido teraftálico

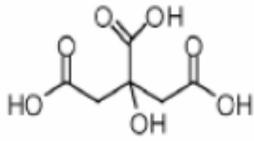


Ácido ftálico

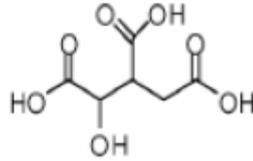


Ácido dipicolínico

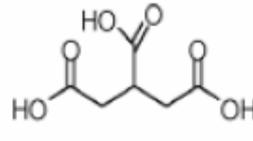
FIGURA 7
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS TRICARBOXÍLICOS



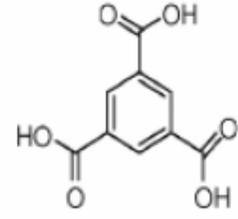
Ácido cítrico



Ácido isocítrico

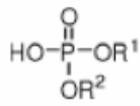


Ácido carbalílico

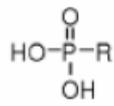


Ácido trimésico

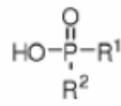
FIGURA 8
ESTRUCTURAS GENERALES DE ALGUNOS OXÁCIDOS INORGÁNICOS



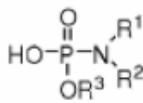
Fosfato



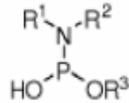
Fosfonato



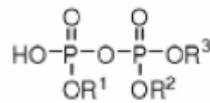
Fosfinato



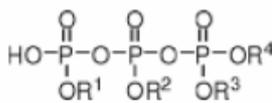
Fosforamidato



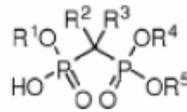
Fosforamidito



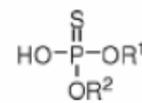
Difosfato



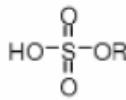
Trifosfato



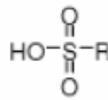
Bifosfonato



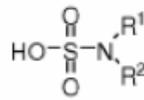
Fosfortioato



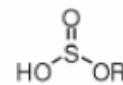
Sulfato



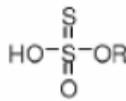
Sulfonato



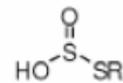
Sulfamato



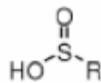
Sulfito



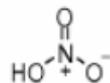
Tiosulfato



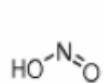
Tiosulfito



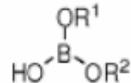
Sulfinato



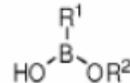
Nitrato



Nitrito



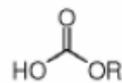
Borato



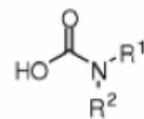
Boronato



Hipoclorito



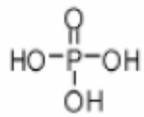
Carbonato



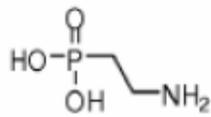
Carbamato

R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ =alquil o aril

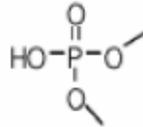
FIGURA 9
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS DERIVADOS DE OXÁCIDOS INORGÁNICOS



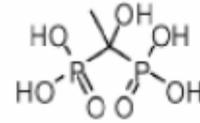
Fosfato



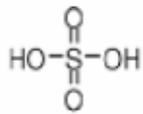
2-aminoetil-
fosfonato



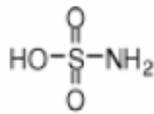
Dimetilfosfato



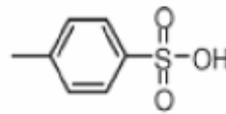
Etidronato



Sulfato

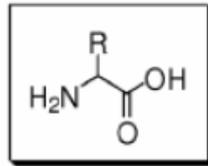


Sulfamato



Tosilato

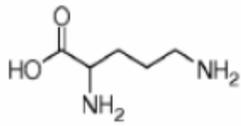
FIGURA 10
ESTRUCTURAS GENERALES DE LOS AMINOÁCIDOS ESTÁNDAR



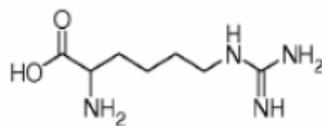
R =

<chem>[H]</chem>	Glicina	<chem>CC1=CN=CN=C1</chem>	Histidina
<chem>CC</chem>	Alanina	<chem>CCO</chem>	Serina
<chem>CC1=CC=CC=C1</chem>	Fenilalanina	<chem>CCS</chem>	Cisteína
<chem>CC1=CC=C(O)C=C1</chem>	Tirosina	<chem>CC(C)O</chem>	Treonina
<chem>CCC(=O)O</chem>	Ácido aspártico	<chem>CCSC</chem>	Metionina
<chem>CCCC(=O)O</chem>	Ácido glutámico	<chem>CC(C)C</chem>	Valina
<chem>CCC(=O)N</chem>	Asparagina	<chem>CC(C)C(C)C</chem>	Leucina
<chem>CCCC(=O)N</chem>	Glutamina	<chem>CC(C)C(C)C</chem>	Isoleucina
<chem>CCCCN</chem>	Lisina	<chem>CC1=CC=C2C=CC=NC2=C1</chem>	Triptófano
<chem>CCCCNC(=O)N</chem>	Arginina	<chem>C1CCNC1</chem>	Prolina
<chem>CC[SeH]</chem>	Selenocisteína	<chem>CCCCNC(=O)C1=CNCC1</chem>	Pirrolisina

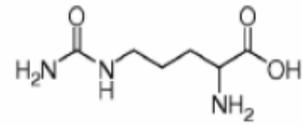
FIGURA 11
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS AMINOÁCIDOS NO ESTÁNDAR



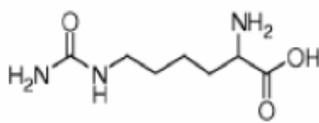
Omitina



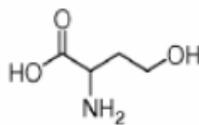
Homoarginina



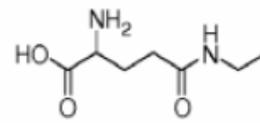
Citrulina



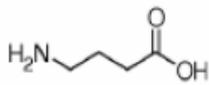
Homocitrulina



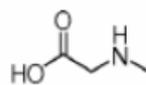
Homoserina



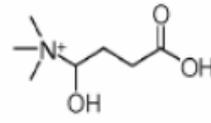
Teanina



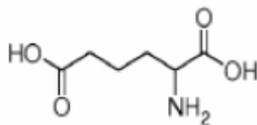
Ácido γ-aminobutírico



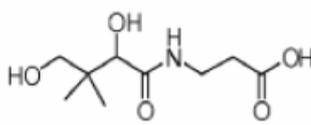
Sarcosina



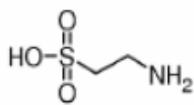
Carnitina



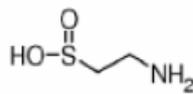
Ácido 2-aminoadípico



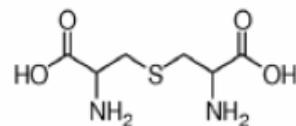
Ácido pantoténico



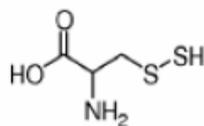
Taurina



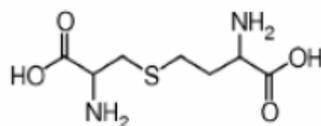
Hipotaurina



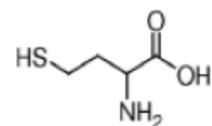
Lantionina



Tiocisteína

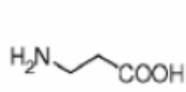


Cistationina

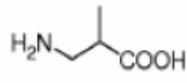


Homocisteína

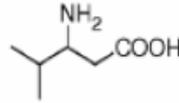
FIGURA 11 (CONT.)



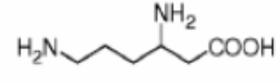
β-Alanina



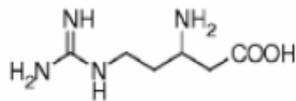
Ácido β -aminoisobutírico



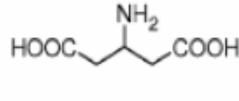
β-Leucina



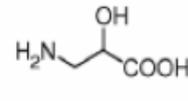
β-Lisina



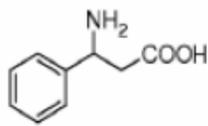
β-Arginina



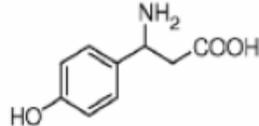
β-Glutamato



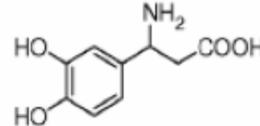
Isoserina



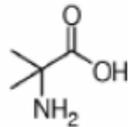
β-Fenilalanina



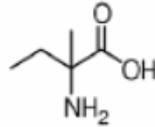
β-Tirosina



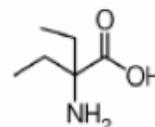
β-Dopa



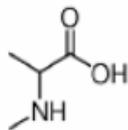
Ácido 2-aminoisobutírico



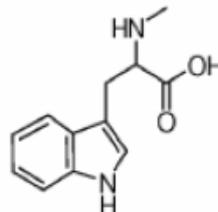
Isovalina



Di-n-etilglicina

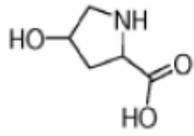


N-metil-alanina

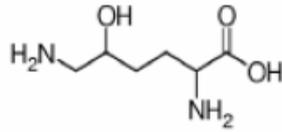


L-Abrina

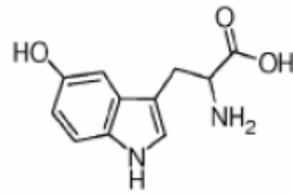
FIGURA 11 (CONT.)



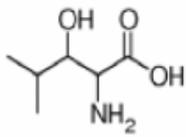
4-Hidroxi prolina



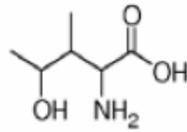
5-Hidroxisilina



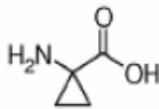
5-Hidroxi-triptófano



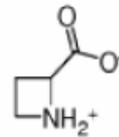
3-Hidroxiileucina



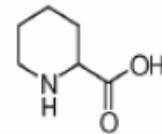
4-Hidroxiisoleucina



Ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico

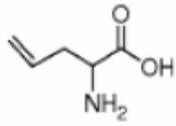


Ácido azetidina-2-carboxílico

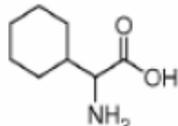


Ácido piperócico

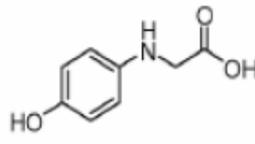
FIGURA 12
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS AMINOÁCIDOS SINTÉTICOS



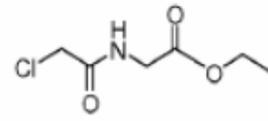
Aliglicina



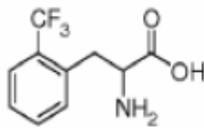
Ciclohexilglicina



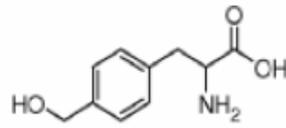
N-(4-Hidroxifenil)glicina



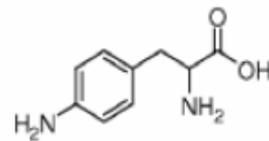
N-(Cloroacetil)glicina etil éster



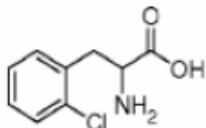
2-(Trifluorometil)-fenilalanina



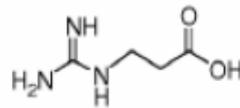
4-(Hidroximetil)-fenilalanina



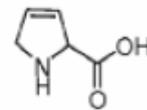
4-amino-fenilalanina



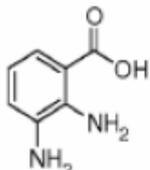
2-Clorofenilglicina



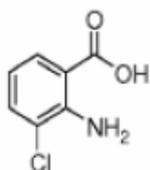
Ácido 3-guanidinopropiónico



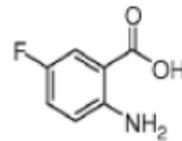
3,4-Deshidro-prolina



Ácido 2,3-diaminobenzoico

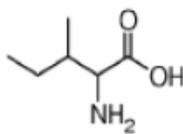


Ácido 2-amino-3-clorobenzoico

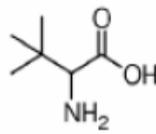


Ácido 2-amino-5-fluorobenzoico

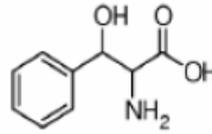
FIGURA 12 (CONT.)



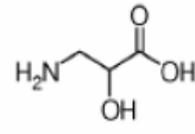
Alo-isoleucina



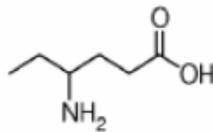
ter-Leucina



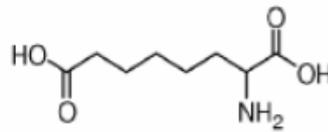
3-Fenilserina



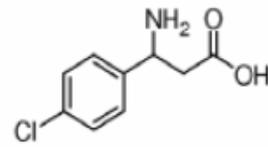
Isoserina



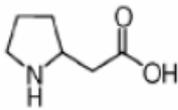
Ácido 3-aminopentanoico



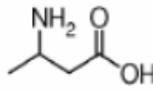
Ácido 2-amino-octanodioico



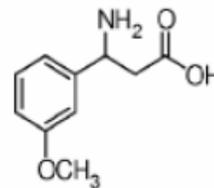
4-Cloro-beta-fenilalanina



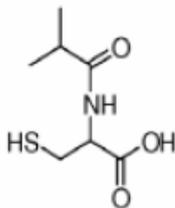
β-Homoprolina



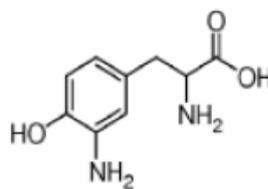
β-Homoalanina



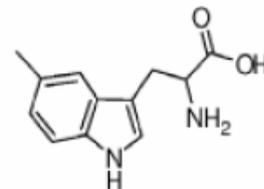
Ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil) propiónico



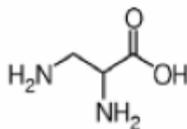
N-Isobutiril-cisteína



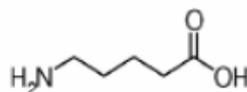
3-Amino-tirosina



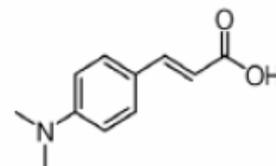
5-Metil-triptófano



Ácido 2,3-diaminopropiónico



Ácido 5-aminovalérico



Ácido 4-(dimetilamino)cinámico

FIGURA 13

Curvas de PK por vía oral

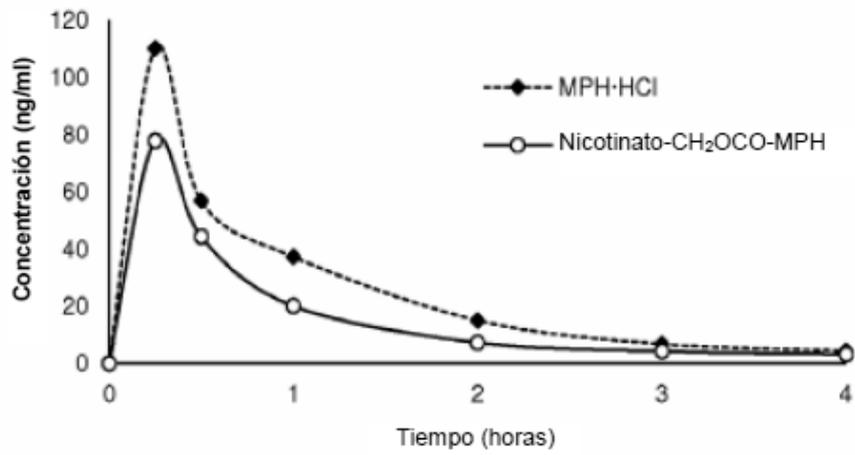


FIGURA 14

Curvas de PK por vía oral

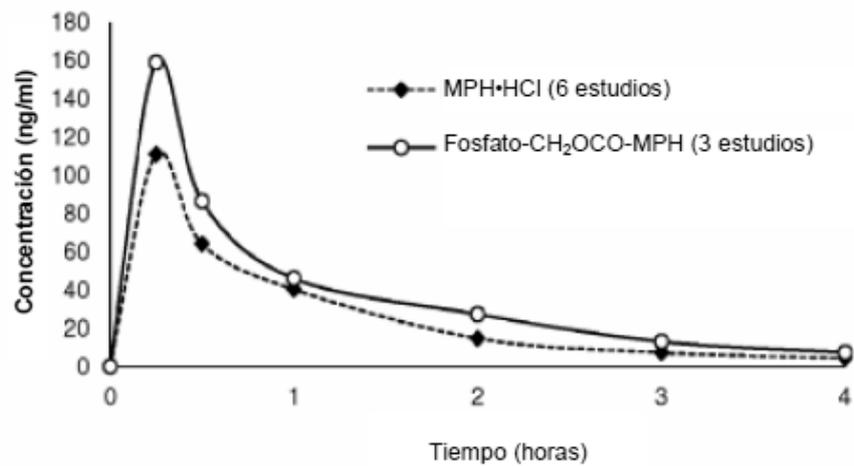


FIGURA 15

Curvas de PK por vía oral

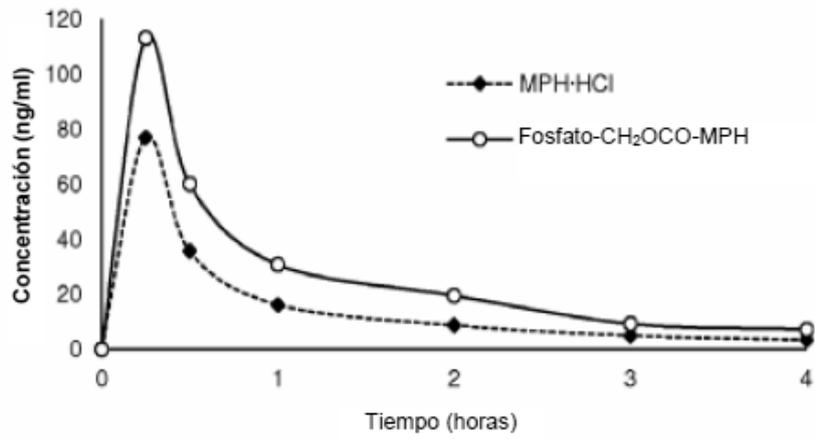


FIGURA 16

Curvas de PK por vía oral

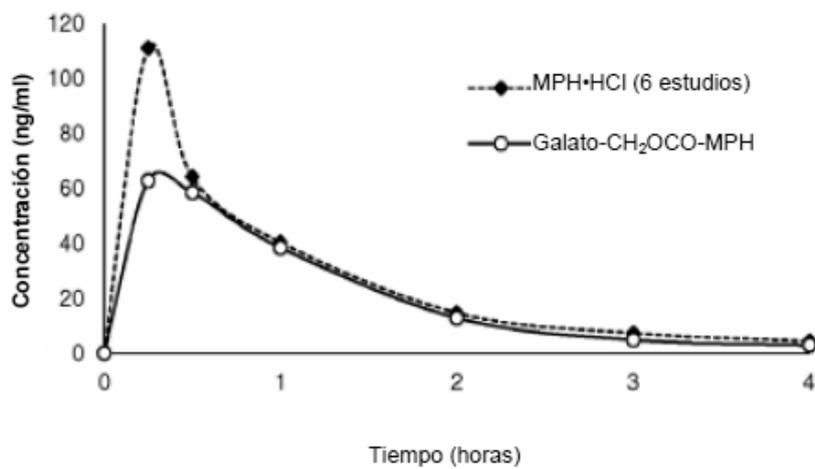


FIGURA 17

Curvas de PK por vía oral

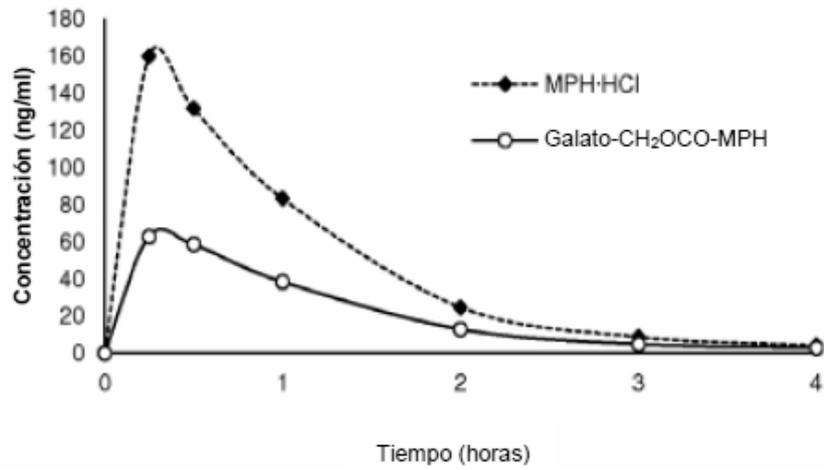


FIGURA 18

Curvas de PK por vía oral

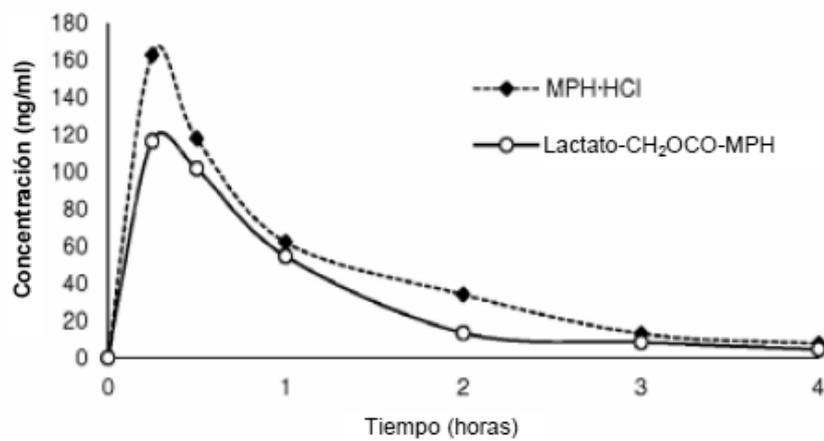


FIGURA 19

Curvas de PK por vía oral

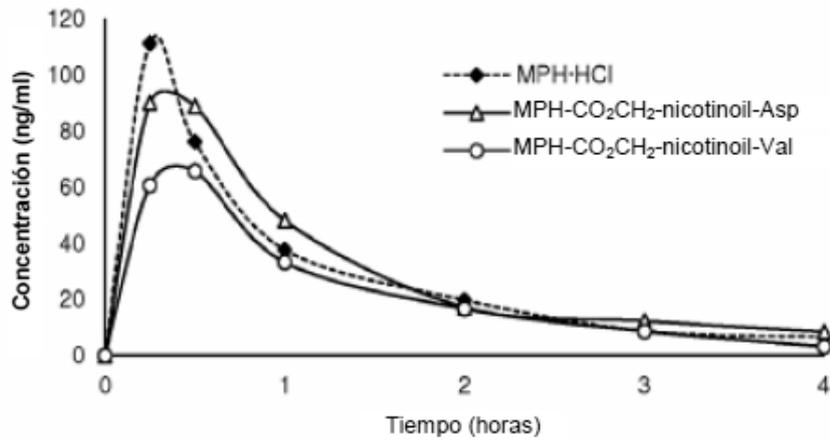


FIGURA 20

Curvas de PK por vía oral

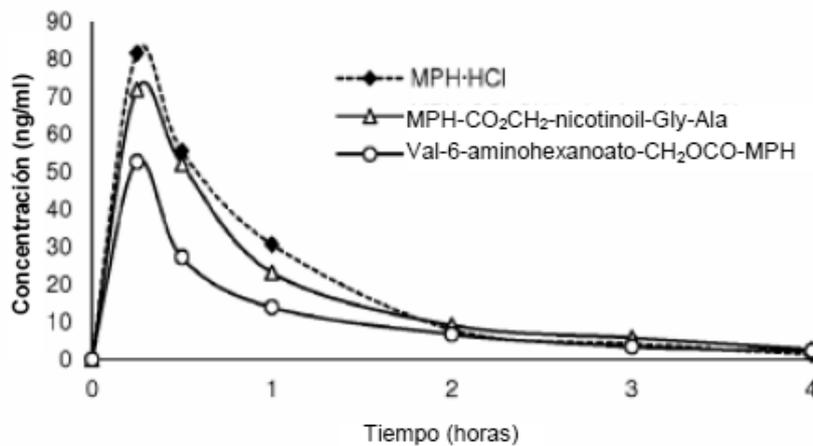


FIGURA 21

Curvas de PK por vía oral

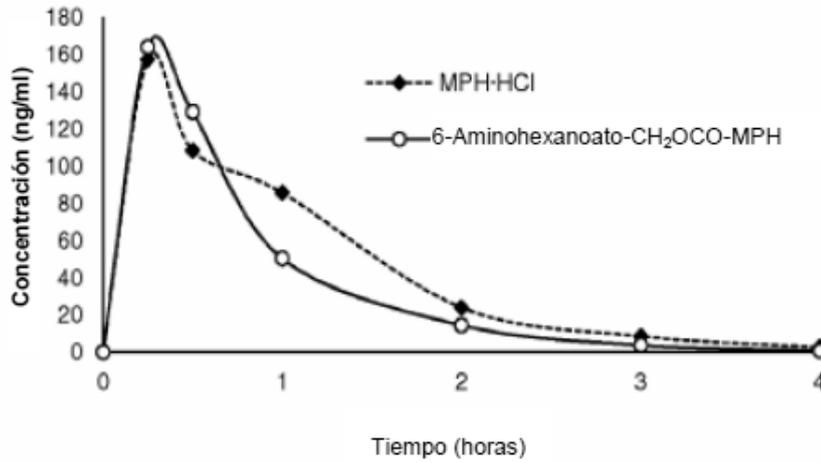


FIGURA 22

Curvas de PK por vía oral

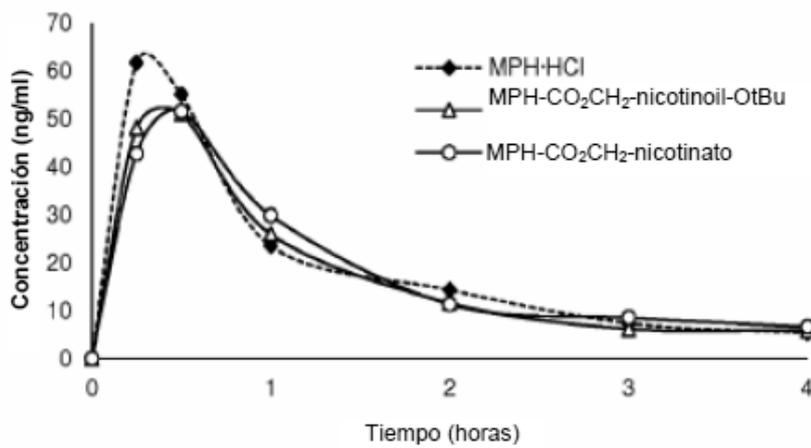


FIGURA 23

Curvas de PK por vía intranasal

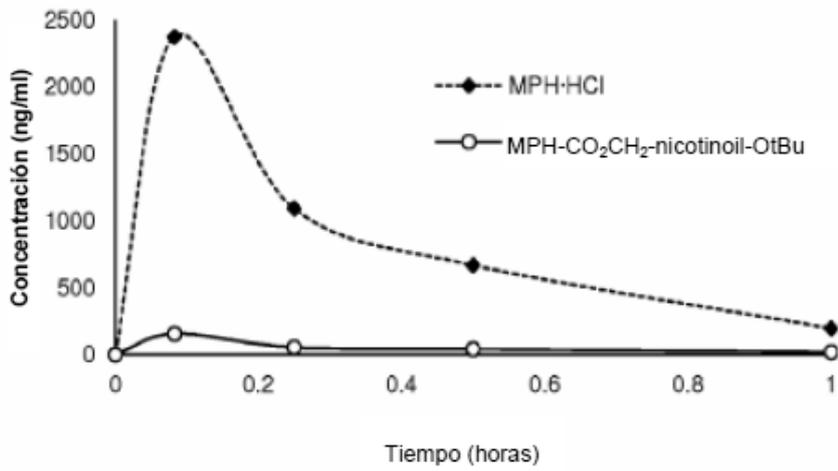


FIGURA 24

Curvas de PK por vía intranasal

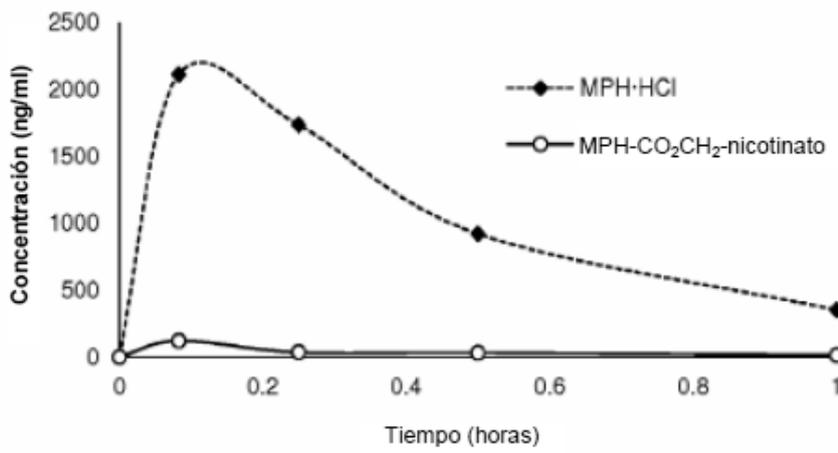


FIGURA 25

Curvas de PK por vía oral

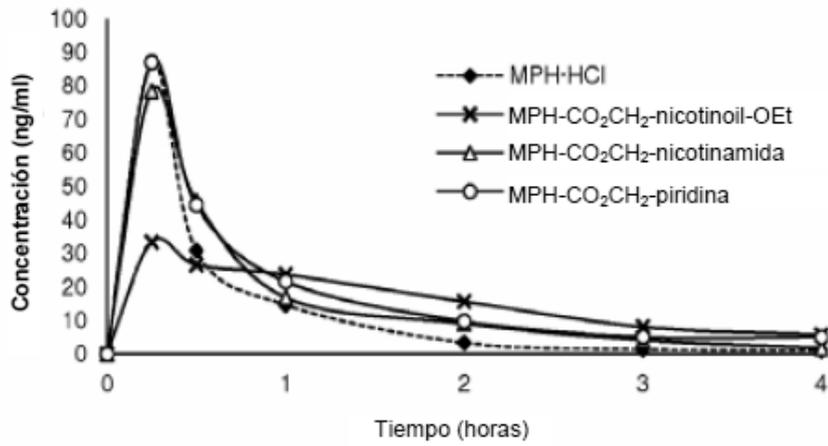


FIGURA 26

Curvas de PK por vía intranasal

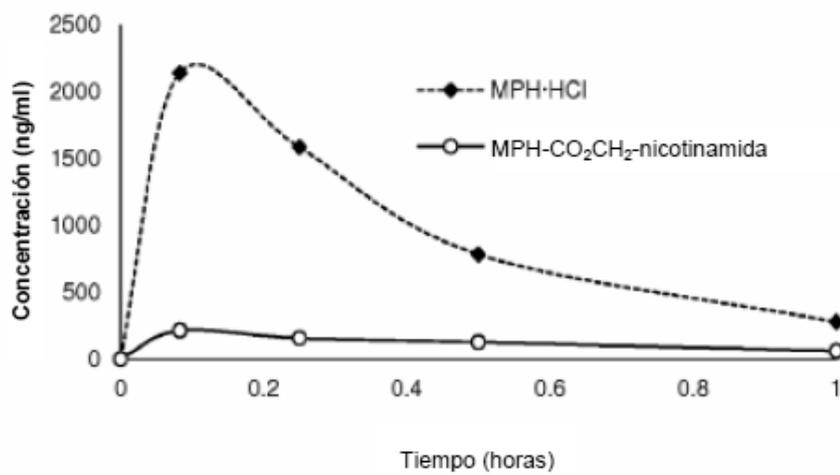


FIGURA 27

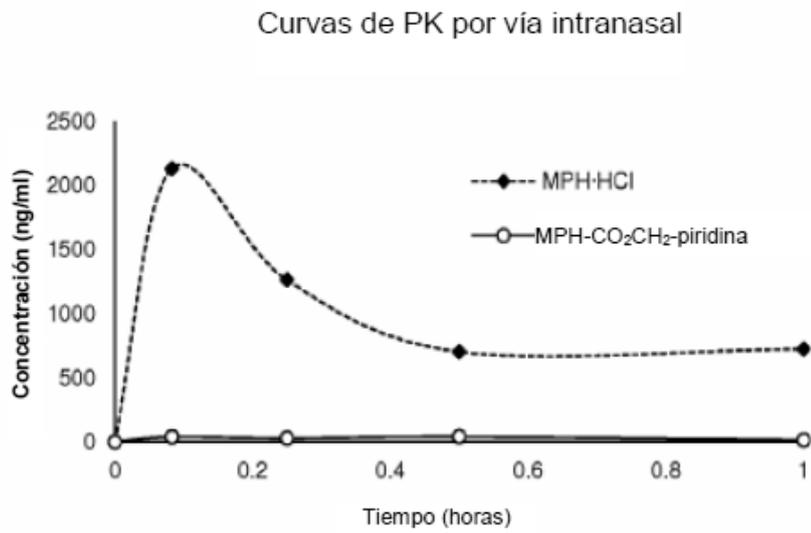


FIGURA 28

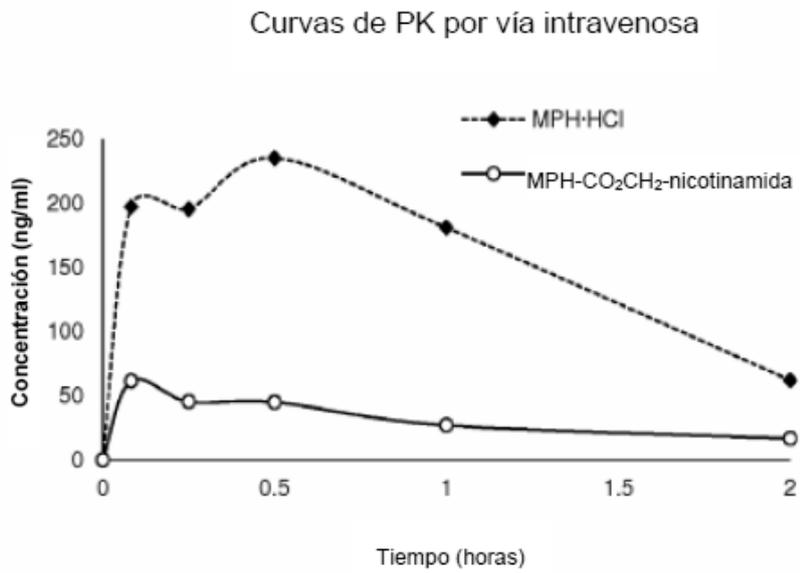


FIGURA 29

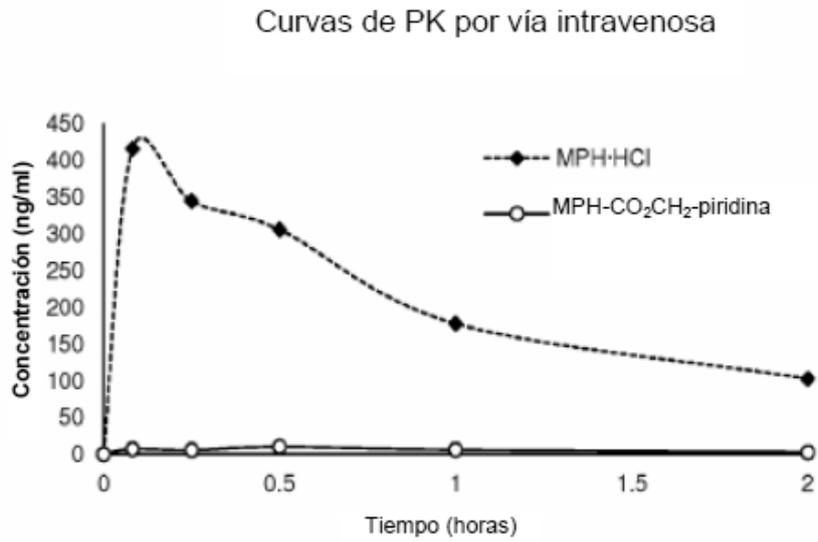


FIGURA 30

