

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 355**

51 Int. Cl.:

C07C 219/08 (2006.01)

C07C 229/16 (2006.01)

C07C 309/18 (2006.01)

C07C 229/12 (2006.01)

A61K 31/221 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027401**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152494**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14767892 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2970101**

54 Título: **Profármacos de fumaratos y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361782445 P

31.01.2014 US 201461934365 P

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

26.09.2018

73 Titular/es:

ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)

Connaught House 1 Burlington Road

Dublin 4, IE

72 Inventor/es:

ZEIDAN, TAREK, A.;

DUNCAN, SCOTT;

HENCKEN, CHRISTOPHER, P.;

WYNN, THOMAS, ANDREW y

SANRAME, CARLOS, N.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 355 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 fumaratos y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades

Solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica prioridad sobre la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/782.445, presentada el 14 de marzo de 2013 y la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Núm. 61/934.365, presentada el 31 de enero de 2014.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a diversos profármacos de fumarato de monometilo definidos en las reivindicaciones. En particular, la presente invención se refiere a derivados de fumarato de monometilo definidos en las reivindicaciones que ofrecen mejores propiedades con respecto al fumarato de dimetilo. La invención también se refiere al uso de dichos compuestos en métodos para el tratamiento de diversas enfermedades.

Antecedentes de la invención

15 Los ésteres de ácido fumárico (FAE) están aprobados en Alemania para el tratamiento de la psoriasis, están siendo evaluados en los Estados Unidos para el tratamiento de la psoriasis y la esclerosis múltiple, y se han propuesto para su uso en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades inmunitarias, autoinmunitarias e inflamatorias y el documento WO2010022177 describe derivados de Fumarato útiles para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Los FAE y otros derivados de ácido fumárico se han propuesto para su uso en el tratamiento de una amplia variedad de enfermedades y afecciones que implican procesos inmunitarios, autoinmunitarios y/o inflamatorios, incluyendo la psoriasis (Joshi y Strebel, documento WO 1999/49858; Patente de los Estados Unidos Núm. 6.277.882; Mrowietz y Asadullah, Trends Mol Med 2005, 111 (1), 43-48; y Yazdi y Mrowietz, Clinics Dermatology 2008, 26, 522-526); el asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Joshi et al., documentos WO 2005/023241 y US 2007/0027076); la insuficiencia cardíaca que incluye insuficiencia ventricular izquierda, infarto de miocardio y angina de pecho (Joshi et al., documento WO 2005/023241; Joshi et al., documento US 2007/0027076); las enfermedades mitocondriales y neurodegenerativas tales como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington, la retinopatía pigmentosa y la encefalomiopatía mitocondrial (Joshi y Strebel, documentos WO 2002/055063, US 2006/0205659, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.509.376, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.858.750 y Patente de los Estados Unidos Núm. 7.157.423); los trasplantes (Joshi y Strebel, documentos WO 2002/055063, US 2006/0205659, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.359.003, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.509.376 y Patente de los Estados Unidos Núm. 7.157.423; y Lehmann et al., Arch Dermatol Res 2002, 294, 399-404); las enfermedades autoinmunitarias (Joshi y Strebel, documento WO 2002/055063, Patente de los Estados Unidos Núm. 6.509.376, Patente de los Estados Unidos Núm. 7.157.423 y documento US 2006/0205659) incluyendo la esclerosis múltiple (EM) (Joshi y Strebel, documento WO 1998/52549 y Patente de los Estados Unidos Núm. 6.436.992; Went y Lieberburg, documento US 2008/0089896; Schimrigk et al., Eur J Neurology 2006, 13, 604-610; y Schilling et al., Clin Experimental Immunology 2006, 145, 101-107); la isquemia y lesión por reperfusión (Joshi et al., documento US 2007/0027076); el daño del genoma inducido por AGE (Heidland, documento WO 2005/027899); las enfermedades inflamatorias intestinales tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa; la artritis; y otras (Nilsson et al., documento WO 2006/037342 y Nilsson and Muller, documento WO 2007/042034).

40 El Fumaderm®, un comprimido con recubrimiento entérico que contiene una mezcla de sal de fumarato de monoetilo y fumarato de dimetilo (DMF) que se hidroliza rápidamente a fumarato de monometilo, considerado como el principal metabolito bioactivo, se aprobó en Alemania en 1994 para el tratamiento de la psoriasis. El Fumaderm® se dosifica TID con 1-2 gramos/día administrados para el tratamiento de la psoriasis. El Fumaderm® muestra un alto grado de variabilidad entre pacientes con respecto a la absorción del fármaco y los alimentos reducen fuertemente la biodisponibilidad. Se cree que la absorción se produce en el intestino delgado alcanzándose los niveles máximos 5-6 horas después de la administración oral. Se producen efectos secundarios significativos en 70-90% de los pacientes (Brewer y Rogers, Clin Expt'l Dermatology 2007, 32, 246-49; y Hoefnagel et al., Br J Dermatology 2003, 149, 363-369). Los efectos secundarios de la terapia con FAE actual incluyen malestar gastrointestinal que incluye náuseas, vómitos, diarrea y/o enrojecimiento transitorio de la piel.

50 La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmunitaria con actividad autoinmunitaria dirigida contra los antígenos del sistema nervioso central (SNC). La enfermedad se caracteriza por inflamación en algunas partes del SNC, lo que lleva a la pérdida del revestimiento de mielina alrededor de los axones neuronales (desmielinización gradual), pérdida axonal y la muerte eventual de neuronas, oligodendrocitos y células gliales.

55 El fumarato de dimetilo (DMF) es el componente activo del agente terapéutico experimental, BG-12, estudiado para el tratamiento de EM recidivante-remitente (EMRR). En un estudio de fase IIb en EMRR, BG-12 redujo significativamente las lesiones cerebrales que potencia el gadolinio. En estudios preclínicos, se ha demostrado que la administración de DMF inhibe la inflamación del SNC en la EAE murina y de rata. También se ha encontrado que DMF puede inhibir la astrogliosis y las activaciones microgliales asociadas con EAE. Véase, por ejemplo, la Solicitud

Publicada de los Estados Unidos Núm. 2012/0165404.

Existen cuatro tipos clínicos principales de EM: 1) EM recidivante-remitente (EMRR), que se caracteriza por recaídas claramente definidas con recuperación total o con secuelas y déficit residual tras la recuperación; períodos entre las recaídas de la enfermedad caracterizados por la falta de progresión de la enfermedad; 2) EM progresiva secundaria (EMSP), que se caracteriza por un curso recidivante remitente inicial seguido de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas; 3) EM progresiva primaria (EMPP), que se caracteriza por la progresión de la enfermedad desde el inicio con mesetas ocasionales y permite pequeñas mejorías temporales; y 4) EM progresiva recidivante (EMPR), que se caracteriza por el inicio progresivo de la enfermedad, con claras recaídas agudas, con o sin recuperación completa; períodos entre recaídas caracterizados por una progresión continua.

Clínicamente, la enfermedad se presenta con mayor frecuencia como una enfermedad recidivante-remitente y, en menor medida, como una progresión constante de la discapacidad neurológica. La EM recidivante-remitente (EMRR) se presenta en forma de ataques recurrentes de disfunción neurológica focal o multifocal. Los ataques pueden ocurrir, remitir y recurrir, aparentemente al azar durante muchos años. La remisión a menudo es incompleta y como un ataque sigue a otro, se produce un avance progresivo descendente con un aumento del déficit neurológico permanente. El curso habitual de la EMRR se caracteriza por recaídas repetidas asociadas, para la mayoría de los pacientes, con el inicio eventual de la progresión de la enfermedad. El curso posterior de la enfermedad es impredecible, aunque la mayoría de los pacientes con una enfermedad recidivante-remitente eventualmente desarrollarán una enfermedad progresiva secundaria. En la fase recidivante-remitente, las recaídas se alternan con períodos de inactividad clínica y pueden estar marcadas o no por secuelas dependiendo de la presencia de déficits neurológicos entre episodios. Los períodos entre las recaídas durante la fase recidivante-remitente son clínicamente estables. Por otro lado, los pacientes con EM progresiva muestran un aumento constante de los déficits, como se definió anteriormente, y desde el inicio o después de un período de episodios, pero esta designación no excluye la aparición posterior de nuevas recaídas.

No obstante lo anterior, el fumarato de dimetilo también está asociado con inconvenientes significativos.

Por ejemplo, se sabe que el fumarato de dimetilo causa efectos secundarios tras la administración oral, tal como enrojecimiento y eventos gastrointestinales que incluyen náuseas, diarrea y/o dolor abdominal superior en sujetos. Véase, p. ej., Gold et al., N. Eng. J. Med, 2012, 367 (12), 1098-1107. El fumarato de dimetilo se dosifica BID o TID con una dosis diaria total de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 1 gramo o más.

Adicionalmente, en el uso de un fármaco para la terapia a largo plazo, es deseable que el fármaco se formule de modo que sea adecuado para su administración una o dos veces al día para ayudar al cumplimiento por parte del paciente. Es aún más deseable una frecuencia de dosificación de una vez al día o menos.

Otro problema con la terapia a largo plazo es el requerimiento de determinar una dosis óptima que pueda ser tolerada por el paciente. Si no se determina semejante dosis, esto puede conducir a una disminución en la eficacia del medicamento que se administra.

En consecuencia, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos y/o composiciones que sean adecuados para su administración a largo plazo.

Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar el uso de un agente activo farmacéutico de una manera que permita alcanzar un nivel de estado estacionario tolerable para el fármaco en un sujeto que se está tratando con el mismo.

Debido a las desventajas del fumarato de dimetilo descritas anteriormente, sigue existiendo la necesidad de disminuir la frecuencia de dosificación, reducir los efectos secundarios y/o mejorar las propiedades fisicoquímicas asociadas con el DMF. Sigue existiendo, por lo tanto, una necesidad real en el tratamiento de enfermedades neurológicas, tales como la EM, de un producto que conserve las ventajas farmacológicas del DMF pero que supere sus defectos en la formulación y/o en los efectos adversos de su administración. La presente invención aborda estas necesidades.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa la hidrólisis del Compuesto 16 a pH 7,9, 25°C, que muestra la región vinílica, según se observa por RMN durante 90 minutos.

La Figura 2 representa la hidrólisis del Compuesto 16 a pH 7,9, 25°C, que muestra la región vinílica, como se observó por RMN durante 19 horas.

La Figura 3 representa la hidrólisis del Compuesto 16 a pH 7,9, 25°C, que muestra la región alifática, según se observa por RMN durante 19 horas.

La Figura 4 representa la hidrólisis del Compuesto de Referencia A a pH 7,9, 37°C, que muestra la región vinílica, según se observa por RMN durante 15 horas.

La Figura 5 representa la hidrólisis del Compuesto de Referencia A a pH 7,9, 37°C, que muestra la región alifática, según se observa por RMN durante 15 horas.

La Figura 6 representa un gráfico de la pérdida de peso frente al tiempo para el Compuesto 14 y DMF.

La Figura 7 representa la celda unitaria para el Compuesto 14 cristalino.

5 Compendio de la invención

Esta invención se refiere al descubrimiento sorprendente e inesperado de nuevos profármacos y métodos relacionados útiles en el tratamiento de enfermedades neurológicas. Los métodos y composiciones descritos en la presente memoria comprenden uno o más profármacos (*p.ej.*, profármacos de aminoalquilo) de fumarato de monometilo (MMF). Los métodos y composiciones proporcionan una cantidad terapéuticamente eficaz de un radical activo en un sujeto durante un período de tiempo de al menos aproximadamente 8 horas a al menos aproximadamente 24 horas.

Más específicamente, los compuestos de la invención se pueden convertir *in vivo*, tras la administración oral, en fumarato de monometilo. Tras la conversión, el radical activo (es decir, el fumarato de monometilo) es eficaz en el tratamiento de sujetos que padecen una enfermedad neurológica.

La presente invención se refiere al uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento de una enfermedad neurológica administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de semejante compuesto, de manera que se trata la enfermedad.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de semejante compuesto, de manera que se trata la esclerosis múltiple.

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante-remite (EMRR) administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de semejante compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona los compuestos definidos en las reivindicaciones para su uso en métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMPS) administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva primaria (EMPP) administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la esclerosis múltiple. La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR) administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la esclerosis múltiple.

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la enfermedad de Alzheimer.

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de la parálisis cerebral administrando a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula descrita en la presente memoria, o una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable, de manera que se trata la parálisis cerebral.

La presente invención también proporciona compuestos y composiciones que permiten formulaciones con mejor liberación oral, controlada o sostenida. Específicamente, el fumarato de dimetilo se administra dos o tres veces al día para el tratamiento de la esclerosis múltiple recidivante-remite. Por el contrario, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden permitir formulaciones con una duración modificada de la eficacia terapéutica para reducir las tasas de recaída en sujetos con esclerosis múltiple. Por ejemplo, los presentes compuestos y composiciones proporcionan cantidades terapéuticamente eficaces de fumarato de monometilo en sujetos durante al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 20 horas o al menos aproximadamente 24 horas.

5 La presente invención también proporciona compuestos, composiciones y métodos que pueden dar como resultado una disminución de los efectos secundarios tras la administración a un sujeto con respecto al fumarato de dimetilo. Por ejemplo, la irritación gástrica y el enrojecimiento son efectos secundarios conocidos de la administración oral de fumarato de dimetilo en algunos sujetos. Los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención se pueden utilizar en sujetos que han experimentado o están en riesgo de desarrollar tales efectos secundarios.

10 La presente invención también proporciona compuestos y composiciones que muestran una mayor estabilidad física con respecto al fumarato de dimetilo. Específicamente, se conoce en la técnica que el fumarato de dimetilo experimenta sublimación en condiciones de temperatura ambiente y elevada. Los compuestos de la invención poseen una mayor estabilidad física que el fumarato de dimetilo bajo condiciones controladas de temperatura y humedad relativa. Específicamente, en una realización, los compuestos de la fórmula descrita en la presente memoria muestran una disminución de la sublimación con respecto al fumarato de dimetilo.

15 Adicionalmente, también se sabe que el fumarato de dimetilo es un irritante de contacto. Véase, por ejemplo, Material Safety Data Sheet para DMF. En una realización, los compuestos de la presente invención muestran una disminución de la irritación de contacto con respecto al fumarato de dimetilo. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula descrita en la presente memoria muestran una reducción de la irritación de contacto con respecto al fumarato de dimetilo.

20 La presente invención también proporciona compuestos y composiciones que muestran una disminución del efecto de los alimentos con respecto al fumarato de dimetilo. Se sabe en la técnica que la biodisponibilidad del fumarato de dimetilo se reduce cuando se administra con alimentos. Específicamente, en una realización, los compuestos de la fórmula descrita en la presente memoria muestran una disminución del efecto de los alimentos con respecto al fumarato de dimetilo.

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. En la memoria descriptiva, las formas en singular también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria en la práctica o el ensayo de la presente invención, los métodos y materiales adecuados se describen a continuación. Las referencias citadas en la presente memoria no se admiten como técnica anterior de la invención reivindicada. En caso de conflicto prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas las definiciones. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no se pretende que sean limitantes.

30 Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención proporciona nuevos compuestos y métodos para el tratamiento de una enfermedad neurológica administrando un compuesto de Fórmula (III) y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de Fórmula (III).

La presente invención también se refiere al uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento de la psoriasis mediante la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

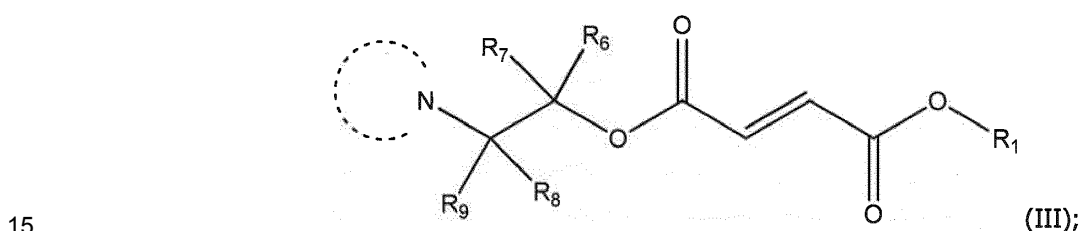
40 La enfermedad neurológica puede ser esclerosis múltiple. La presente invención proporciona además el uso de un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad neurológica.

45 De acuerdo con la presente invención, una enfermedad neurológica es un trastorno del cerebro, la médula espinal o los nervios en un sujeto. En una realización, la enfermedad neurológica se caracteriza por desmielinización, o degeneración de la vaina de mielina, del sistema nervioso central. La vaina de mielina facilita la transmisión de impulsos nerviosos a través de una fibra nerviosa o axón. En otra realización, la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, parálisis cerebral, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, neuritis óptica, enfermedad de Devic, mielitis transversa, encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia y adrenomieloneuropatía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC), mielitis transversa aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomiелitis diseminada aguda (EMDA) y otros trastornos hereditarios, tales como leucodistrofias, atrofia óptica de Leber y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad autoinmunitaria. En una realización, la enfermedad neurológica es esclerosis múltiple. En otra realización, la enfermedad neurológica es un accidente cerebrovascular. En otra realización, la enfermedad neurológica es la enfermedad de Alzheimer. En otra realización, la enfermedad neurológica es parálisis cerebral. En otra realización, la enfermedad neurológica es una lesión de la médula espinal. En otra realización, la

enfermedad neurológica es ELA. En otra realización, la enfermedad neurológica es la enfermedad de Huntington. Véase, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.007.826, y los documentos WO2005/099701 y WO2004/082684.

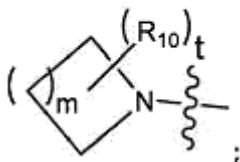
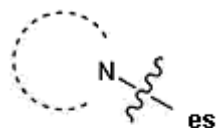
5 En una realización adicional, la presente invención proporciona el uso de los compuestos definidos en las reivindicaciones en métodos para el tratamiento de una enfermedad o un síntoma de una enfermedad descritos en la presente memoria mediante la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención proporciona adicionalmente el uso de un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad o un síntoma de una enfermedad descritos en la presente memoria.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de dicho compuesto en un método para el tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R₁ es alquilo C₁-C₆ no sustituido;



20

m es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10;

R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido o C(O)OR_a; y

25

R_a es H o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; y

30

cada R₁₀ es, independientemente, H, halógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₆ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₆ sustituido o no sustituido, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

35

o, alternativamente, dos R₁₀ anclados al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un carbonilo, carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

o, alternativamente, dos R₁₀ anclados a diferentes átomos, junto con los átomos a los que están anclados, forman un carbociclo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende

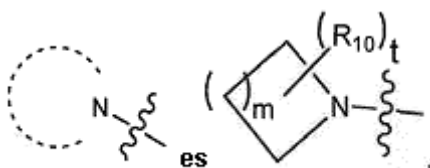
uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple.

- 5 Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple recidivante-remitente (EMRR).

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₁ es metilo.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₁ es etilo



En el compuesto de Fórmula (III),

- 10 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₇, R₈ y R₉ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ es alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₇, R₈ y R₉ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₈ es alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₆, R₇ y R₉ son cada uno H.

- 15 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₈ es alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₆, R₇ y R₉ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ y R₈ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₇ y R₉ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ y R₈ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₇ y R₉ son cada uno H.

- 20 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ y R₇ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₈ y R₉ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₆ y R₇ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₈ y R₉ son cada uno H.

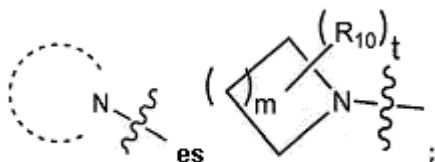
- 25 Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₆ y R₇ son cada uno H.

Por ejemplo, en el compuesto de Fórmula (III), R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, alquilo C₁-C₆ no sustituido y R₆ y R₇ son cada uno H.

En una realización de Fórmula (III):

R₁ es alquilo C₁-C₆ no sustituido;

- 30



m es 0, 1, 2 o 3;

t es 2, 4 o 6;

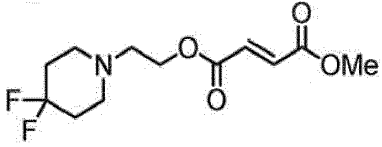
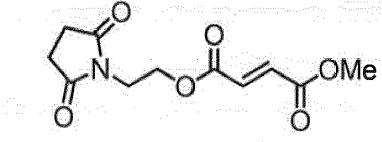
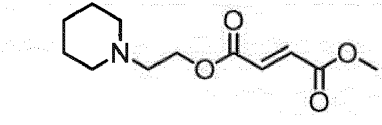
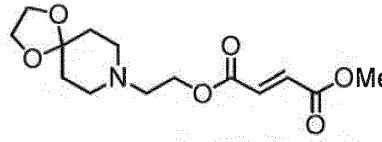
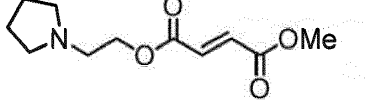
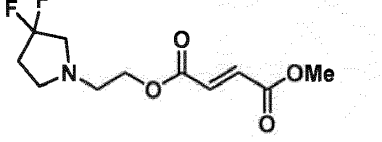
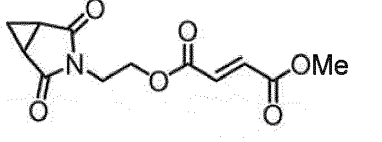
- 35 R₆, R₇, R₈ y R₉ son cada uno, independientemente, H, alquilo C₁-C₆ no sustituido, o C(O)OR_a, en donde R_a es H o alquilo C₁-C₆ no sustituido; y

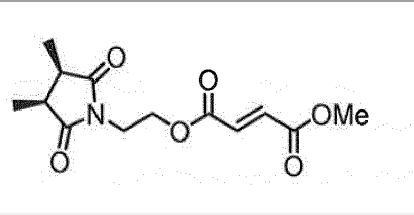
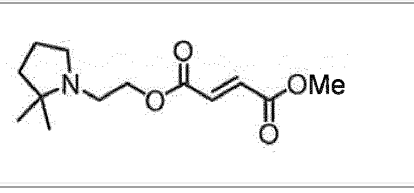
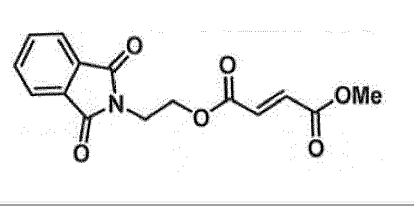
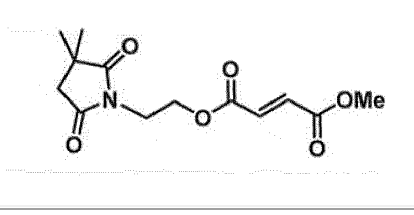
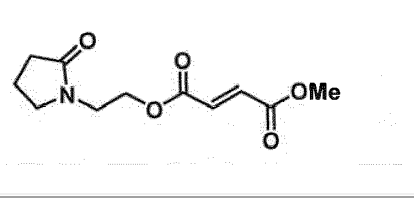
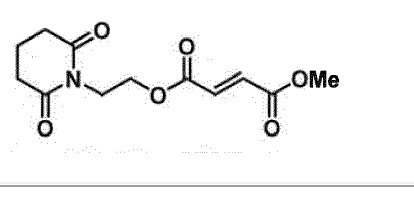
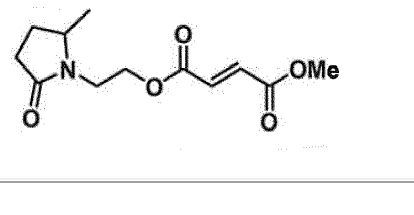
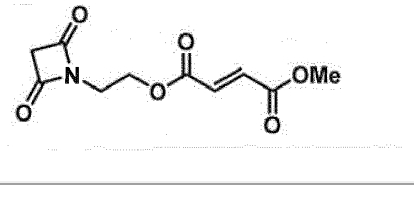
dos R₁₀ anclados al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un carbonilo.

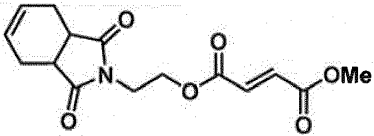
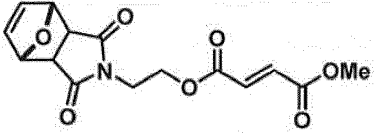
Por ejemplo, el compuesto es un compuesto enumerado en la Tabla 1 en la presente memoria.

5 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen compuestos enumerados en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

Tabla 1.

5	
14	
15	
17	
18	
21	
22	

23	 <chem>CC1(C)CNC(=O)C1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
24	 <chem>CC1(C)CCN1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
36	 <chem>O=C1C=NC2=CC=CC=C2N1C(=O)C2CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
37	 <chem>CC1(C)CNC(=O)C1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
38	 <chem>C1CCNC1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
53	 <chem>C1CCN(CC1)CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
54	 <chem>CC1CCNC1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>
56	 <chem>C1CNC(=O)C1CCOC(=O)/C=C/C(=O)OC</chem>

63	
65	

A⁻ es un anión farmacéuticamente aceptable.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de Fórmula (III) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

5 En una realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de Fórmula (III) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fumarato de monometilo a un sujeto. En otra realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de Fórmula (III) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fumarato de monometilo a un sujeto durante al menos aproximadamente 8 horas hasta al menos alrededor de 24 horas. En otra realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de Fórmula (III) y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en donde la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fumarato de monometilo a un sujeto durante al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 13 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 17 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 19 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 21 horas, al menos aproximadamente 22 horas, al menos aproximadamente 23 horas o al menos aproximadamente 24 horas o más. Por ejemplo, al menos aproximadamente 18 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 12 horas. Por ejemplo, más de 12 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 16 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 20 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 24 horas.

En otra realización, un compuesto de Fórmula (III) se convierte eficazmente en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral. Por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento en moles, aproximadamente 55 por ciento en moles, aproximadamente 60 por ciento en moles, aproximadamente 65 por ciento en moles, aproximadamente 70 por ciento en moles, aproximadamente 75 por ciento en moles, aproximadamente 80 por ciento en moles, aproximadamente 85 por ciento en moles, aproximadamente 90 por ciento en moles, o más de 90% en moles de la dosis total de un compuesto de Fórmula (III) administrada se convierte en fumarato de monometilo tras la administración oral. En otra realización, un compuesto de Fórmula (III) se convierte en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral más eficazmente que el fumarato de dimetilo. En otra realización, un compuesto de Fórmula (III) se convierte en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, después de la administración oral de una manera más eficaz que uno o más de los compuestos descritos en el documento US 8.148.414. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula (III) se convierte esencialmente completamente en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral.

En otra realización, cualquiera de los compuestos ilustrados anteriormente de acuerdo con la invención se convierte de manera eficaz en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral. Por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 55 por ciento, aproximadamente 60 por ciento, aproximadamente 65 por ciento, aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 75 por ciento, aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 85 por ciento, aproximadamente 90 por ciento o más de 90 por ciento de la dosis total de uno cualquiera de los compuestos ilustrados anteriormente de acuerdo con la invención administrada se convierte en fumarato de monometilo tras la administración oral. En otra realización, uno cualquiera de los compuestos ilustrados anteriormente de acuerdo con la invención se convierte en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral más eficazmente que el fumarato de dimetilo. En otra realización, uno cualquiera de los compuestos ilustrados anteriormente de acuerdo con la invención se convierte en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, después de la administración oral de manera más eficaz que uno o más de los compuestos descritos en el documento US 8,148,414. Por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos ilustrados anteriormente de acuerdo con la invención se convierte completamente en la especie activa, es decir, fumarato de monometilo, tras la administración oral.

Para que un fármaco logre su efecto terapéutico, es necesario mantener el nivel requerido de concentración en sangre o plasma. Muchos fármacos, incluido el fumarato de dimetilo, se deben administrar varias veces al día para mantener la concentración requerida. Además, incluso con múltiples administraciones de tal fármaco por día, las concentraciones en sangre o plasma del ingrediente activo pueden variar aún con el tiempo, es decir, en ciertos puntos temporales entre administraciones hay concentraciones más altas del ingrediente activo que en otras ocasiones. Por lo tanto, en ciertos puntos temporales de un período de 24 horas, un paciente puede recibir cantidades terapéuticamente eficaces del ingrediente activo, mientras que en otros momentos la concentración del ingrediente activo en la sangre puede caer por debajo de los niveles terapéuticos. Los problemas adicionales con tales fármacos incluyen que la dosificación múltiple al día a menudo afecta adversamente al cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Por lo tanto, es deseable tener una forma de dosificación de fármaco en donde el ingrediente activo se suministre de una manera controlada que pueda alcanzar un nivel constante o sustancialmente constante de concentración en sangre o plasma del ingrediente activo mediante una o como máximo dos veces al día. Por consiguiente, la presente invención proporciona formulaciones de liberación controlada como se describe a continuación. En general, tales formulaciones son conocidas por los expertos en la técnica o están disponibles utilizando métodos convencionales.

Según se utiliza en la presente memoria, "liberación controlada" significa una forma de dosificación en la que la liberación del agente activo se controla o modifica durante un período de tiempo. Controlado puede significar, por ejemplo, liberación sostenida, retardada o pulsada en un momento concreto. Por ejemplo, la liberación controlada puede significar que la liberación del ingrediente activo se extiende durante más tiempo de lo que sería una forma de dosificación de liberación inmediata, es decir, al menos durante varias horas.

Según se utiliza en la presente memoria, "liberación inmediata" significa una forma de dosificación en la que se libera más de o aproximadamente 75% del ingrediente activo en un plazo de dos horas o, más específicamente, en el plazo de una hora desde la administración. La liberación inmediata o la liberación controlada también se pueden caracterizar por sus perfiles de disolución.

Las formulaciones también se pueden caracterizar por sus parámetros farmacocinéticos. Según se utiliza en la presente memoria, los "parámetros farmacocinéticos" describen las características in vivo del ingrediente activo a lo largo del tiempo, que incluyen, por ejemplo, la concentración en plasma del ingrediente activo. Según se utiliza en la presente memoria, " $C_{m\acute{a}x}$ " significa la concentración medida del ingrediente activo en el plasma en el punto de máxima concentración". $T_{m\acute{a}x}$ se refiere al tiempo en el que la concentración del ingrediente activo en el plasma es la más alta. "AUC" es el área bajo la curva de un gráfico de la concentración del ingrediente activo (típicamente concentración en plasma) frente al tiempo, medida de un momento a otro.

Las formulaciones de liberación controlada proporcionadas en la presente memoria proporcionan propiedades y ventajas deseables. Por ejemplo, las formulaciones se pueden administrar una vez al día, lo que es particularmente deseable para los sujetos descritos en la presente memoria. La formulación puede proporcionar muchos beneficios terapéuticos que no se consiguen con las correspondientes preparaciones de acción rápida o de liberación inmediata. Por ejemplo, la formulación puede mantener valores pico en plasma más bajos, más estables, por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, con el fin de reducir la incidencia y la gravedad de los posibles efectos secundarios.

Las formas de dosificación de liberación sostenida liberan su ingrediente activo en el tracto gastrointestinal de un paciente durante un período prolongado de tiempo después de la administración de la forma de dosificación al paciente. Las formas de dosificación concretas incluyen: (a) aquellas en las que el ingrediente activo está incluido en una matriz a partir de la cual se libera por difusión o erosión; (b) aquellas en las que el ingrediente activo está presente en un núcleo que está recubierto con una membrana controladora de la velocidad de liberación; (c) aquellas en las que el ingrediente activo está presente en un núcleo provisto de un revestimiento externo impermeable al ingrediente activo, teniendo el revestimiento externo una abertura (que se puede perforar) para la liberación del ingrediente activo; (d) aquellas en las que el ingrediente activo se libera a través de una membrana semipermeable, permitiendo que el fármaco se difunda a través de la membrana o a través de poros llenos de líquido dentro de la membrana; y (e) aquellas en las que el ingrediente activo está presente en forma de un complejo de intercambio iónico.

Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden combinar algunos de los medios anteriores para lograr la liberación sostenida, por ejemplo, se puede formar una matriz que contenga el compuesto activo en forma de un producto multiparticulado y/o se puede recubrir con un recubrimiento impermeable provisto de una abertura.

Las formulaciones de liberación pulsada liberan el compuesto activo después de un período de tiempo prolongado tras la administración de la forma de dosificación al paciente. La liberación puede ser en forma de liberación inmediata o sostenida. Este retraso se puede lograr liberando el fármaco en puntos particulares en el tracto gastrointestinal o liberando el fármaco después de un tiempo predeterminado. Las formulaciones de liberación pulsada pueden estar en forma de comprimidos o productos multiparticulados o una combinación de ambos. Las formas de dosificación concretas incluyen: (a) liberación provocada por el potencial osmótico (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 3.952.741); (b) comprimidos de dos capas recubiertos por compresión (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.464.633); (c) cápsulas que contienen un tapón erosionable (véase la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.474.784); gránulos de liberación sigmoidea (a los que se hace referencia en la Patente de

los Estados Unidos Núm. 5.112.621); y (d) formulaciones recubiertas con o que contienen polímeros dependientes del pH que incluyen goma laca, derivados de ftalato, derivados de poli(ácido acrílico) y copolímeros de ácido crotonico.

5 Las formulaciones de liberación dual pueden combinar el ingrediente activo en forma de liberación inmediata con un ingrediente activo adicional en forma de liberación controlada. Por ejemplo, se puede formar un comprimido bicapa con una capa que contenga el ingrediente activo de liberación inmediata y otra capa que contenga el ingrediente activo incluido en una matriz a partir de la cual se libera por difusión o erosión. Alternativamente, se pueden combinar una o más esferas de liberación inmediata con una o más esferas que están recubiertas con una membrana controladora de la velocidad de liberación en una cápsula para proporcionar una formulación de liberación dual. Las formulaciones de liberación sostenida en las que el ingrediente activo está presente en un núcleo provisto de un recubrimiento externo impermeable al ingrediente activo, teniendo el recubrimiento externo una abertura (que se puede perforar) para la liberación del ingrediente activo, se pueden recubrir con fármaco en forma de liberación inmediata para proporcionar una formulación de liberación dual. Las formulaciones de liberación dual también pueden combinar el fármaco en forma de liberación inmediata con fármaco adicional en forma de liberación pulsada. Por ejemplo, una cápsula que contenga un tapón erosionable podría liberar inicialmente el fármaco y, después de un período de tiempo predeterminado, liberar fármaco adicional en forma de liberación inmediata o sostenida.

20 En algunas realizaciones, las formas de dosificación que se van a utilizar se pueden proporcionar en forma de liberación controlada con respecto a uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas o microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las descritas en la presente memoria, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con las composiciones farmacéuticas de la invención. Por lo tanto, las formas de dosificación unitarias individuales adecuadas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas oblongas que están adaptadas para liberación controlada están incluidas en la presente invención.

30 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y una liberación gradual y continua de cantidades adicionales de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un período de tiempo prolongado. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el organismo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a un ritmo que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta desde el organismo.

La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por varios inductores, por ejemplo, pH, temperatura, enzimas, concentración u otras condiciones o compuestos fisiológicos.

35 Las formulaciones en polvo y granulares de una preparación farmacéutica de la invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos. Tales formulaciones se pueden administrar directamente a un sujeto, se pueden utilizar, por ejemplo, para formar comprimidos, para llenar cápsulas, o para preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso a las mismas. Cada una de estas formulaciones puede comprender adicionalmente uno o más de un agente dispersante, un agente humectante, un agente de suspensión y un conservante. También se pueden incluir excipientes adicionales, tales como cargas, edulcorantes, aromatizantes o agentes colorantes, en estas formulaciones.

40 Una formulación de una composición farmacéutica de la invención adecuada para la administración oral se puede preparar o envasar en forma de una unidad discreta de dosis sólida que incluye, pero no se limita a, un comprimido, una cápsula dura o blanda, un sello, un trocisco o una gragea, conteniendo cada una una cantidad predeterminada del ingrediente activo. En una realización, una formulación de una composición farmacéutica de la invención adecuada para la administración oral se recubre con un recubrimiento entérico.

50 Se puede preparar un comprimido que comprende el ingrediente activo, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar comprimiendo, en un dispositivo adecuado, el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclado con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla del ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable, y al menos suficiente líquido para humedecer la mezcla. Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y disgregación, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y sal de sodio de glicolato de almidón. Los agentes tensioactivos conocidos incluyen, pero no se limitan a, lauril sulfato de sodio y poloxámeros. Los diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y disgregación conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes aglutinantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, goma arábiga, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes

conocidos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

5 Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos utilizando métodos conocidos para lograr una disgregación retardada en el tracto gastrointestinal de un sujeto, proporcionando de este modo una liberación y absorción sostenidas del ingrediente activo. A modo de ejemplo, se puede utilizar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para recubrir comprimidos. Adicionalmente, a modo de ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir utilizando los métodos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Núm. 4.256.108; 4.160.452; y 4.265.874 para formar comprimidos de liberación controlada osmóticamente, opcionalmente, con perforación láser. Los comprimidos pueden comprender adicionalmente un edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante o alguna combinación de estos con el fin de proporcionar formulaciones farmacéuticamente elegantes y apetecibles.

10 Las cápsulas duras que comprenden el ingrediente activo se pueden preparar utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina o HPMC. Tales cápsulas duras comprenden el ingrediente activo, y pueden comprender adicionalmente ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

15 Las cápsulas de gelatina blanda que comprenden el ingrediente activo se pueden preparar utilizando una composición fisiológicamente degradable, tal como gelatina. Tales cápsulas blandas comprenden el ingrediente activo, que se puede mezclar con agua o un medio oleoso tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

20 Según se utilizan en la presente memoria, se pretende que "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" incluyan grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que alquilo C₁-C₆ incluya grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquilo incluyen, radicales que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, o n-hexilo.

25 En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene seis o menos átomos de carbono (p.ej., C₁-C₆ para la cadena lineal, C₃-C₆ para la cadena ramificada), y en otra realización, un alquilo de cadena lineal o ramificada tiene cuatro o menos átomos de carbono.

30 Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que "conector alquilico" incluya grupos de hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, se pretende que el conector alquilico C₁-C₆ incluya grupos conectores alquilicos C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, y C₆. Los ejemplos de conectores alquilicos incluyen, radicales que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no limitados a, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-). El término "conector alquilico sustituido" se refiere a conectores alquilicos que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes no alteran la hibridación sp³ del átomo de carbono al que están anclados e incluyen los enumerados a continuación para "alquilo sustituido".

40 Los grupos "heteroalquilo" son grupos alquilo, definidos anteriormente, que tienen un átomo de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplaza uno o más átomos de carbono de la cadena principal hidrocarbonada.

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "cicloalquilo", "cicloalquilo C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈" o "cicloalquilo C₃-C₈" incluya anillos hidrocarbonados que tienen de tres a ocho átomos de carbono en su estructura anular. En una realización, un grupo cicloalquilo tiene cinco o seis carbonos en la estructura anular.

45 El término "alquilo sustituido" se refiere a radicales alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan uno o más átomos de hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, alquilo, alquenoilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcóxido, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un radical aromático o heteroaromático. Los grupos cicloalquilo pueden ser sustituidos adicionalmente, p.ej., con los sustituyentes descritos anteriormente. Un radical "alquilarilo" o "aralquilo" es un alquilo sustituido con un arilo (p.ej., fenilmetilo (bencilo)).

55 A menos que se especifique el número de carbonos, "alquilo inferior" incluye un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene de uno a seis, o en otra realización de uno a cuatro, átomos de carbono en su estructura de cadena principal. "Alquenoilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena, por ejemplo, de dos a seis o de dos a cuatro átomos de carbono.

"Ariilo" incluye grupos con aromaticidad, que incluyen sistemas "conjugados" o multicíclicos con al menos un anillo aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, naftilo, etc. Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se definió anteriormente, que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también pueden denominarse "aril-heterociclos" o "heteroaromáticos". Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que el término "heteroarilo" incluya un anillo heterocíclico aromático monocíclico de 5, 6, o 7 miembros o bicíclico de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, p.ej., 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (es decir, N o NR en donde R es H u otros sustituyentes, definidos). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar opcionalmente (es decir, N → O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Se debe observar que el número total de átomos de S y O en el heteroarilo no es más de 1.

Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrol, furano, tiofeno, tiazol, isotiazol, imidazol, triazol, tetrazol, pirazol, oxazol, isoxazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

Según se utiliza en la presente memoria, "Ph" se refiere a fenilo, y "Py" se refiere a piridinilo.

Además, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, p.ej., tricíclicos, bicíclicos, p.ej., naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftridina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, desazapurina o indolizina.

En el caso de los anillos aromáticos multicíclicos, solo uno de los anillos debe ser aromático (p.ej., 2,3-dihidroindol), aunque todos los anillos pueden ser aromáticos (p.ej., quinolina). El segundo anillo también se puede fusionar o unir por puentes.

El anillo aromático de arilo o heteroarilo puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con tales sustituyentes como se describió anteriormente, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcocarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alquilaminocarbonilo, aralquilaminocarbonilo, alquenilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alcocarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfinito, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un radical aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también se pueden fusionar o pueden formar puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos, que no son aromáticos para formar un sistema multicíclico (p.ej., tetralina, metilendioxfenilo).

Según se utiliza en la presente memoria, se pretende que "carbociclo" o "anillo carbocíclico" incluyan cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tenga el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, se pretende que carbociclo C₃-C₁₄ incluya un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tenga 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos unidos por puentes también se incluyen en la definición de carbociclo, incluyendo, por ejemplo, [3,3,0]bicyclooctano, [4,3,0]- bicyclononano, [4,4,0]bicyclodecano y [2,2,2]bicyclooctano. Un anillo unido por puentes se produce cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos con puentes son uno o dos átomos de carbono. Se observa que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está unido por puentes, los sustituyentes indicados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos fusionados (p.ej., naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.

Según se utiliza en la presente memoria, "heterociclo" incluye cualquier estructura de anillo (saturada o parcialmente insaturada) que contiene al menos un heteroátomo en el anillo (p.ej., N, O o S). Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, benzisotiazolilo, benzimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendioxfenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1, 2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol5 (4H)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo,

1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienoxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

5 El término "sustituido", según se utiliza en la presente memoria, significa que uno o más átomos de hidrógeno cualesquiera en el átomo designado se reemplazan por una selección de los grupos indicados, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo designado y que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Cuando el sustituyente es ceto (es decir, = O), se reemplazan 2 átomos de hidrógeno en el átomo. Los sustituyentes ceto no están presentes en los radicales aromáticos. Los enlaces dobles del anillo, según se utilizan en la presente memoria, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (p.ej., C=C, C=N o N=N). Se pretende que "compuesto estable" y "estructura estable" indiquen un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 El término "acilo", según se utiliza en la presente memoria, incluye radicales que contienen el radical acilo (--C(O)--) o un grupo carbonilo. "Acilo sustituido" incluye grupos acilo en los que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, por ejemplo, por grupos alquilo, grupos alquilino, halógeno, hidroxilo, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, amino (incluyendo alquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrido, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterociclilo, alquilarilo o un radical aromático o heteroaromático.

25 La descripción de la exposición en la presente memoria se debe interpretar en concordancia con las leyes y principios del enlace químico. Por ejemplo, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada. Además, se debe entender que las definiciones de las variables (es decir, "grupos R"), así como las ubicaciones de los enlaces de la fórmula genérica de la invención, serán coherentes con las leyes del enlace químico conocidas en la técnica. También se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán adicionalmente enlaces entre átomos y/o hidrógenos adyacentes según se requiera para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se añaden enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales a cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos a seis enlaces.

30 Según se utiliza en la presente memoria, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene una enfermedad neurológica. En una realización, un sujeto que lo necesita tiene esclerosis múltiple. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser p.ej., cualquier mamífero, p.ej., un ser humano, un primate, un pájaro, un ratón, una rata, un ave de corral, un perro, un gato, una vaca, un caballo, una cabra, un camello, una oveja o un cerdo. En una realización, el mamífero es un ser humano.

35 La presente invención proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de la fórmula descrita en la presente memoria. La presente invención también proporciona métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente invención de acuerdo con los siguientes esquemas y como se muestra en los Ejemplos.

40 A lo largo de la descripción, cuando las composiciones se describen por tener, incluir, o comprender componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes enumerados. De forma similar, cuando los métodos o procedimientos se describen por tener, incluir o comprender etapas de procedimientos específicos, los procedimientos también consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas de procesamiento enumeradas. Adicionalmente, se debe entender que el orden de las etapas o el orden para realizar ciertas acciones es intangible siempre que la invención siga siendo operativa. Además, se pueden llevar a cabo simultáneamente dos o más etapas o acciones.

45 Los procedimientos sintéticos de la invención pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, se pueden utilizar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos generalmente proporcionan el compuesto final deseado al finalizar o cerca de la finalización del procedimiento global, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, forma polimorfa, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable.

50 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras utilizando materiales de partida comercialmente disponibles, compuestos conocidos en la bibliografía o productos intermedios preparados fácilmente, empleando métodos y procedimientos sintéticos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica, o que serán evidentes para el experto en la técnica a la luz de las enseñanzas de la presente memoria. Los métodos y procedimientos sintéticos convencionales para la preparación de moléculas orgánicas y transformaciones y manipulaciones de los grupos funcionales se pueden obtener de la bibliografía científica relevante o de libros de texto convencionales en el campo. Aunque no se limita a una cualquiera o a varias fuentes, los textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 5ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª edición, John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos

de síntesis orgánica conocidos por los expertos en la técnica. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no limitar, procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

- 5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares para los expertos en la técnica. Los compuestos de esta invención de la fórmula descrita en la presente memoria se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o materiales de partida que se pueden preparar utilizando procedimientos de la bibliografía. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención.

EXPERIMENTACIÓN

10 Procedimiento general 1

A una mezcla de fumarato de monometilo (MMF) (1,0 equivalentes) y HBTU (1,5 equivalentes) en DMF (25 ml por g de MMF) se le añadió base de Hünig (2,0 equivalentes). La solución de color marrón oscuro se agitó durante 10 minutos, donde se convirtió en una suspensión de color marrón, antes de la adición del alcohol (1,0 - 1,5 equivalentes). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a vacío a 45°C para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía de sílice y en algunos casos se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para proporcionar el producto éster limpio deseado. Todos los alcoholes eran comercialmente disponibles o se elaboraron siguiendo procedimientos de la bibliografía conocida.

20 Como alternativa a HBTU (hexafluorofosfato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio), se puede utilizar uno cualquiera de los siguientes reactivos de acoplamiento: EDCI/HOBt (hidrocloruro de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida/hidrato de hidroxibenzotriazol); COMU (hexafluorofosfato de (1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminooxi)dimetilamino-morfolino-carbenio); TBTU (tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TATU (tetrafluoroborato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio); Oxima ((hidroxiimino)cianoacetato de etilo); PyBOP ((hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio); HOTT (hexafluorofosfato de *S*-(1-oxido-2-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); FDPP (difetilfosfinito de pentafluorofenilo); T3P (anhídrido propilfosfónico); DMTMM (tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio); PyOxim (hexafluorofosfato de [etil ciano(hidroxiimino)acetato-*O*²]-tri-1-pirrolidinilfosfonio); TSTU (tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio); TDBTU (tetrafluoroborato de *O*-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TPTU (tetrafluoroborato de *O*-(2-oxo-1(2*H*)piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TOTU (tetrafluoroborato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilnamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); IIDQ (1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolincarboxilato de isobutilo); o PyCIU (hexafluorofosfato de clorodipirrolidinocarbenio).

35 Como una alternativa a la base de Hünig (diisopropiletilamina), se puede utilizar una cualquiera de las siguientes bases amínicas: trietilamina; tributilamina; trifetilamina; piridina; lutidina (2,6-dimetilpiridina); colidina (2,4,6-trimetilpiridina); imidazol; DMAP (4-(dimetilamino)piridina); DABCO (1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano); DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno); DBN (1,5-diazabicyclo [4,3,0]non-5-eno); o Proton Sponge® (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina).

Procedimiento general 2- Conversión del Éster producto en la sal hidrocloreuro

40 A una mezcla del éster producto en éter dietílico (25 ml por g) se le añadió HCl 2M en éter dietílico (1,5 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. El disolvente se decantó, se añadió más éter dietílico y el disolvente se decantó de nuevo. La mezcla restante se concentró a continuación a vacío a 45°C y se secó adicionalmente en un horno de vacío a 55°C durante 18 horas para proporcionar la sal HCl sólida.

Procedimiento general 3

45 A un matraz de fondo redondo de una boca y 100 ml, provisto de un agitador magnético y una entrada/salida de nitrógeno, se le añadieron 11 ml de una solución en MTBE que contenía cloruro de monometil fumarilo recién preparado (4,9 g, 33 mmoles) y 50 ml de MTBE adicional a 20°C. La solución de color amarillo resultante se enfrió a <20°C con un baño de agua helada. A continuación, se añadió gota a gota el alcohol, (33 mmoles, 1 eq), por medio de una jeringa, durante aproximadamente 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó en agitación a <20°C durante 10 minutos, después de lo cual se retiró el baño de enfriamiento y se dejó que la reacción se calentara a 20°C y se agitó a 20°C de temperatura durante 16 horas. La reacción se consideró completa por medio de TLC después de 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de un embudo medio de vidrio sinterizado para recoger los sólidos de color blanquecino. Los sólidos se secaron en un horno de vacío a 25°C durante la noche para proporcionar el producto final en forma de una sal de HCl. Todos los alcoholes estaban comercialmente disponibles o se elaboraron siguiendo procedimientos de la bibliografía conocida.

55 Procedimiento general 4 - Alquilación con un mesilato de alquilo apropiado

Una mezcla de fumarato de monometilo (MMF) (1,3 equivalentes), el mesilato de alquilo (1 equivalente) y carbonato de potasio (1,5 equivalentes) en acetonitrilo (50 ml por g de MMF) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (MgSO₄). La filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida proporcionaron el producto bruto que se purificó en cada caso por medio de cromatografía de sílice.

Procedimiento general 5- Alquilación con un cloruro de alquilo apropiado

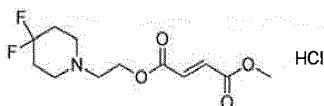
Una mezcla de fumarato de monometilo (MMF) (1,3 equivalentes), cloruro de alquilo (1 equivalente) y carbonato de potasio (1,5 equivalentes) en acetonitrilo o dimetilformamida (50 ml por g de MMF) se calentó de 20 a 65°C durante la noche. La mezcla se repartió entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó (MgSO₄). La filtración y la eliminación del disolvente a presión reducida proporcionaron el producto bruto que se purificó adicionalmente por medio de cromatografía de sílice.

Análisis químico/Procedimientos

Los espectros de RMN descritos en la presente memoria se obtuvieron con un espectrómetro de RMN Varian 400 MHz utilizando mecanismos convencionales conocidos en la técnica.

15 Ejemplos

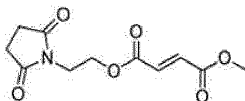
Hidrocloruro de fumarato de metilo y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (5)



Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo **5** siguiendo el procedimiento general 1 y se convirtió en la sal HCl: hidrocloreuro de fumarato de metilo y 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilo (procedimiento 2) (780 mg, 87%).

RMN-H¹ (300 MHz, DMSO): δ 11,25 (1H, s ancho); 6,84 (2H, dd, J = 16,1 Hz); 4,50 (2H, s ancho); 3,35-4,00 (8 H, m); 3,05 - 3,30 (2H, m); 2,20-2,45 (3H, s). [M + H]⁺ = 278,16.

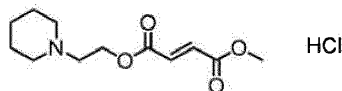
Fumarato de metilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo (14)



Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo **14** siguiendo el procedimiento general 1 (1,03 g, 35%).

RMN-H¹ (400 MHz, DMSO): δ 6,81 (2H, dd, J = 15,8 Hz); 4,36 (2H, t, J = 5,3 Hz); 3,84 (2H, t, J = 5,1 Hz); 3,80 (3H, s); 2,73 (4 H, s). [M + H]⁺ = 256,07.

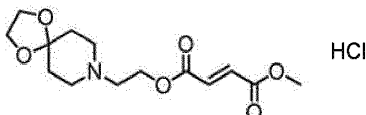
Hidrocloruro de fumarato de (2-(piperidin-1-il)etilo) y metilo (15)



Se sintetizó hidrocloreuro de fumarato de (2-(piperidin-1-il)etilo) y metilo **15** siguiendo el procedimiento general 3.

RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,76 (s, 1 H), 6,94 - 6,77 (m, 2 H), 4,58 - 4,51 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,48 - 3,36 (m, 4 H), 2,94 (dddd, J = 15,9, 12,1, 9,2, 4,4 Hz, 2H), 1,91 - 1,64 (m, 5H), 1,37 (dt, J = 16,4, 11,3, 4,9 Hz, 1H). [M + H]⁺ = 241,93.

Hidrocloruro de fumarato de metilo y 2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)etilo (17)

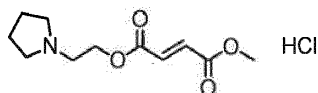


Se sintetizó hidrocloreuro de metilo y 2-(1,4-dioxo-8-azaespiro[4,5]decan-8-il)etilo **17** siguiendo el procedimiento

general 3.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,58 - 4,51 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,57 - 3,43 (m, 4H), 3,22 - 3,03 (m, 2H), 2,20 - 2,02 (m, 2H), 1,89 - 1,79 (m, 2H). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 300,00$.

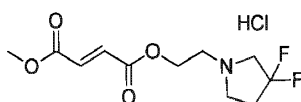
- 5 Hidrocloruro de fumarato de (2-(pirrolidin-1-il)etilo) y metilo (18)



Se sintetizó hidrocloruro de fumarato de (2-(pirrolidin-1-il)etilo) y metilo **18** siguiendo el procedimiento general 3.

RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,53 - 4,46 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,61 - 3,45 (m, 4H), 3,11 - 2,94 (m, 2H), 2,06 - 1,79 (m, 4H). $[\text{M} + \text{H}]^+ = 228,46$.

- 10 Hidrocloruro de fumarato de metilo y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo (21)

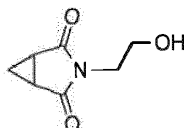


Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo **21** a partir de 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) etanol siguiendo el procedimiento general 1.

- 15 El fumarato de metilo y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo se convirtió en hidrocloruro de fumarato de metilo y 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilo siguiendo el procedimiento general 2 (0,55 g, 69%).

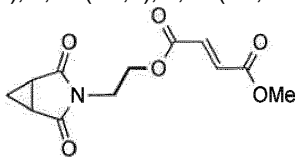
RMN- ^1H (300 MHz, DMSO); δ 6,79 (2H, d); 4,20-4,39 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,53-3,65 (4H, m), 2,54 (2H, sep). m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 264,14$.

Fumarato de metilo y 2-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etilo (22)



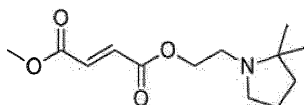
- 20 Se calentaron 3-oxabicyclo[3,1,0]hexano-2,4-diona (1,0 g, 8,9 mmoles) y etanolamina (545 mg, 8,9 mmoles) pura a 200°C durante 2 horas. La mezcla de reacción bruta se purificó por medio de cromatografía de sílice (EtOAc) proporcionando 3-(2-Hidroxietil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,4-diona (1,06 g, 77%).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 3,71 (2H, t), 3,56 (2H, t), 2,51 (2H, dd), 1,95 (1H, s ancho), 1,59-1,43 (2H, m).



- 25 Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-il)etilo **22** a partir de 3-(2-hidroxietil)-3-azabicyclo[3,1,0]hexano-2,4-diona siguiendo el procedimiento general 1 (452 mg, 53%).

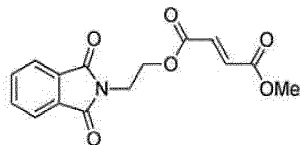
RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (2H, d), 4,28 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,69 (2H, t), 2,48 (2H, dd), 1,59-1,49 (1H, m), 1,44-1,38 (1H, m) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 268,11$.



- 30 Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(2,2-dimetil-5-oxopirrolidin-1-il)etilo **24** a partir de 1-(2-cloroetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento general 5 (1,02 g, 41%).

RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): 6,85 (2H, d), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,88 (2H, t), 1,23 (6H, s). m/z $[\text{M} + \text{H}]^+ = 270,17$.

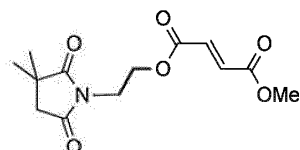
Fumarato de metilo y 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etilo (36)



Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etilo **36** a partir de 2-(2-hidroxiethyl)isoindolino-1,3-diona siguiendo el procedimiento general 1 (0,63 g, 79%).

- 5 RMN- H^1 (300 MHz, MeOD); 7,87 - 7,77 (4H, m), 6,74 - 6,73 (2H, m), 4,45 - 4,40 (2H, m), 4,01 - 3,96 (2H, m), 3,76 (3H, s). m/z $[M + H]^+$ = 304,1

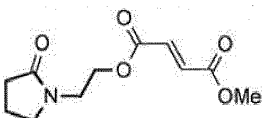
Fumarato de metilo y 2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo (36)



- 10 Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo **36** a partir de 1-(2-hidroxiethyl)-3,3-dimetilpirrolidino-2,5-diona siguiendo el procedimiento general 1 (0,72 g, 74%).

RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$); 6,83 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,38 (2H, t), 3,82 (1H, t), 3,80 (3H, s), 2,55 (2H, s), 1,31 (6H, s). m/z $[M + H]^+$ = 284,1

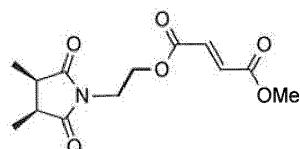
Fumarato de (2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo) y metilo (38)



- 15 Se sintetizó fumarato de (2-(2-oxopirrolidin-1-il)etilo) y metilo **38** a partir de 1-(2-hidroxiethyl)pirrolidin-2-ona siguiendo el procedimiento general 1 (0,68 g, 73%).

RMN- H^1 (300 MHz, MeOD); 6,85 (2H, s), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,59 (2H, t), 3,46 (2H, t), 2,37 (2H, t), 2,03 (2H, dt). $[M + H]^+$ = 242,1

Fumarato de metilo y 2-((3R,4S)-3,4-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo (23)

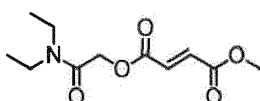


- 20 Se sintetizó fumarato de metilo y 2-((3R,4S)-3,4-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)etilo racémico **23** a partir de (3R,4S)-1-(2-hidroxiethyl)-3,4-dimetilpirrolidino-2,5-diona racémica siguiendo el procedimiento general 1 (0,54 g, 44%).

RMN- H^1 (300 MHz, $CDCl_3$); 6,81 - 6,80 (2H, m), 4,37 (2H, t), 3,82 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,00 - 2,88 (2H, m), 1,25 - 1,18 (6H, m). m/z $[M + H]^+$ = 284,2

- 25 Compuesto de referencia A

Fumarato de metilo y 2-(dietilamino)-2-oxoetilo



Se sintetizó fumarato de metilo y 2-(dietilamino)-2-oxoetilo siguiendo el procedimiento general 3 y se ajustó a los datos referidos en la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.148.414.

- 30 Ejemplo 2- Estabilidad química acuosa de varios compuestos

5 Se prepararon soluciones de partida de los compuestos en acetonitrilo o acetonitrilo/metanol a 20 mg/ml y 20 μ l, se añadieron a 3 mL de tampón fosfato (100 mM) y se incubaron a 37°C. Se tomaron muestras de alícuotas (50 μ L) en diferentes momentos y se diluyeron 20 veces con formiato de amonio (pH 3,5)/acetonitrilo. Las muestras diluidas se analizaron por medio de HPLC. Las áreas de los picos correspondientes a los compuestos se representaron frente al tiempo y los datos se ajustaron a un decaimiento monoexponencial de primer orden en el que se determinaron la constante de velocidad y la semi-vida (Tabla 3). En algunos casos, en los que la semi-vida es demasiado larga (> 360 min), se informa de un valor estimado de semi-vida utilizando la pendiente inicial a baja conversión (<10%).

Tabla 3.

Compuesto	pH 8 (t $\frac{1}{2}$, min)
5	24
14	144
15	3,0
17	11,0
18	5,0
Compuesto de referencia A	120

10 Las soluciones de partida de los compuestos en acetonitrilo o acetonitrilo/MeOH se prepararon a 0,05 M. Se añadió una parte alícuota de 0,010 mL de la solución de partida a 1 mL de tampón fosfato 50 mM pH 8 y se incubó a 37°C. Típicamente, se tomaron muestras de alícuotas (0,010 mL) en diferentes puntos temporales y se inyectaron inmediatamente en la HPLC con detección UV (211 nm). Las áreas de los picos correspondientes a los compuestos se representaron frente al tiempo y los datos se ajustaron a un decaimiento monoexponencial de primer orden en el que la constante de velocidad y la semi-vida se determinaron a partir de la pendiente (Tabla 4).

15

Tabla 4.

Compuesto	pH 8 (t $\frac{1}{2}$, min)
5	24
22	144
23	186
37	182
38	201

Ejemplo 3 Evaluación de la estabilidad química acuosa con RMN

20 La hidrólisis química estuvo seguida de la disolución del éster en D₂O tamponado con fosfato (pH 7,9) en un tubo de RMN, calentando el tubo de RMN a 37°C y registrando periódicamente los espectros. Se realizó un seguimiento en el tiempo de estas diversas especies producidas por hidrólisis de los diésteres. Véanse las Figuras 1-5.

Ejemplo 4: Suministro de MMF en ratas tras la administración oral de profármacos

25 Las ratas se obtuvieron comercialmente y se les colocó previamente una cánula en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Todos los animales se dejaron en ayunas durante la noche y hasta 4 horas después de la dosificación de un profármaco de la descripción.

Se recogieron muestras de sangre (0,25 mL/muestra) de todos los animales en diferentes puntos temporales hasta 24 horas después de la dosis en tubos que contenían fluoruro sódico/EDTA sódico. Las muestras se centrifugaron para obtener plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos simples y se almacenaron a -70°C o por debajo de esta temperatura antes del análisis.

30 Para preparar patrones de análisis, se sofocaron 20 μ l de patrón de plasma de rata con 60 μ l de patrón interno. Los tubos de muestra se sometieron a agitación vorticial durante al menos 1 minuto y a continuación se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos. A continuación se transfirieron 50 μ l de sobrenadante a placas de 96 pocillos que contenían 100 μ l de agua para el análisis por LC-MS-MS.

35 El análisis LC-MS/MS se realizó utilizando un API 4000 equipado con HPLC y aparato para la toma de muestras automático. Se utilizaron las siguientes condiciones de columna de HPLC: columna de HPLC: Waters Atlantis T3;

velocidad de flujo 0,5 mL / min; tiempo de ejecución 5 min; fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo (ACN); gradiente: 98% de A/2% de B a los 0,0 min; 98% de A/2% de B a 1 min; 5% de A/95% de B a los 3 min; 5% de A/95% de B a los 3,75 min; 97% de A/3% de B a los 4 min; y 98% de A/2% de B a los 5,0 min. Se controló MMF en modo de iones positivos.

- 5 Los profármacos MMF, DMF o MMF se administraron por sonda oral a grupos de dos a seis ratas macho Sprague-Dawley adultas (aproximadamente 250 g). Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Los profármacos MMF, DMF o MMF se administraron por vía oral en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) al 0,5%, polisorbato 80 al 0,02% y tampón citrato 20 mM (pH 5) a una dosis de 10 equivalentes en mg de MMF por kg de peso corporal.
- 10 El porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%) de MMF se determinó comparando el área bajo la curva (AUC) de concentración de MMF frente al tiempo después de la administración oral de profármaco MMF, DMF o MMF con el AUC de la curva de concentración de MMF frente al tiempo después de la administración intravenosa de MMF en una dosis normalizada.
- 15 Los profármacos de MMF, cuando se administran por vía oral a ratas a una dosis de 10 equivalentes en mg/kg de MMF en el vehículo acuoso, mostraron una biodisponibilidad oral absoluta (en relación con IV) que oscilaba entre aproximadamente 3% y aproximadamente 96% (véanse las Tablas 5 y 6).) Las Tablas 5 y 6 muestran datos de dos estudios independientes.

Tabla 5.

Compuesto Núm.	Porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%)
MMF	43%
DMF	53%
14	96%

20

Tabla 6.

Compuesto Núm.	Porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%)
MMF	69,6
DMF	69,6
5	81,1

Ejemplo 5- Suministro de MMF en perros tras la administración oral de profármacos

Se obtuvieron perros Beagle macho de la colonia de animales no nativos de la instalación de ensayo. Todos los animales se mantuvieron en ayunas durante la noche antes de la administración de la dosis.

- 25 Las dosis orales se administraron por sonda oral. El tubo de alimentación forzada se lavó con 10 mL de agua antes de la eliminación.

Todos los animales se observaron durante la dosificación y en cada recogida programada. Todas las anomalías fueron registradas.

- 30 Se tomaron muestras de sangre en tubos con fluoruro de sodio/Na₂ EDTA y se almacenaron en hielo húmedo hasta que se procesó el plasma por centrifugación (300 rpm a 5°C) en el plazo de 30 minutos después de la recogida. Todas las muestras de plasma se transfirieron a placas separadas de 96 pocillos (tubos de matriz) y se almacenaron a -80°C hasta que se realizó el análisis de concentración mediante LC/MS/MS utilizando un ensayo RGA 3.

Procedimiento de extracción:

Nota: muestras de ensayo descongeladas a 4°C. (Mantenido en hielo mientras están sobre la mesa).

- 35 1. Se tomaron alícuotas de 20 uL de muestra de estudio, patrón y muestras de QC en placas de 96 pocillos etiquetadas.
2. Se añadieron 120 uL de la solución de patrón interno apropiado (125 ng/mL de fibroblastos de embriones de ratón (MEF)) a cada tubo, excepto el blanco doble al que se añadieron 120 uL de acetonitrilo:FA (100: 1) apropiado.

3. Se sellaron y se sometieron a agitación vorticial durante un minuto.
 4. Se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos.
 5. Se transfirieron 100 uL de sobrenadante a una placa de 96 pocillos limpia que contenía 100 uL de agua.
 6. Se sellaron y se sometieron a agitación vorticial suavemente durante 2 minutos.
- 5 El porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%) de MMF se determinó comparando el área bajo la curva (AUC) de concentración de MMF frente al tiempo después de la administración oral de profármaco MMF con el AUC de la curva de concentración de MMF frente al tiempo después de la administración intravenosa de MMF en una base de dosis normalizada.
- 10 Los profármacos MMF, cuando se administraron por vía oral a perros a una dosis de 10 equivalentes en mg/kg de MMF en el vehículo acuoso, mostraron una biodisponibilidad oral absoluta (con respecto a IV) que variaba de aproximadamente 31% a aproximadamente 78% (véase la Tabla 7).

Tabla 7

Compuesto Núm.	Porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%)
14	78%

Ejemplo 6- Estabilidad física de los presentes profármacos y DMF en forma cristalina

- 15 La estabilidad física de los compuestos de la presente invención y DMF se midió mediante análisis termogravimétrico (TGA). La Figura 6 muestra un gráfico de pérdida de peso a 60°C frente al tiempo para el Compuesto 14 (12,15 mg), sin cambios, y DMF (18,40 mg), ~100% de pérdida de peso en menos de 4 horas. Estos datos indican que DMF sufre sublimación mientras que el Compuesto 14 es físicamente estable en condiciones similares.
- 20 Ejemplo 7- Datos de rayos X de cristales únicos para el compuesto 14

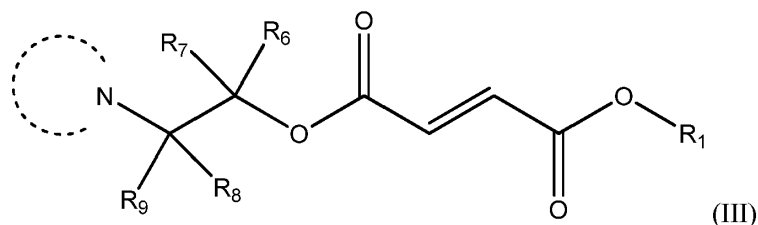
Se analizó el compuesto 14 producido por el método descrito en el Ejemplo 1. La Figura 7 representa la celda unidad. Los datos de rayos X de cristal único se incluyen a continuación:

Datos de cristal único:

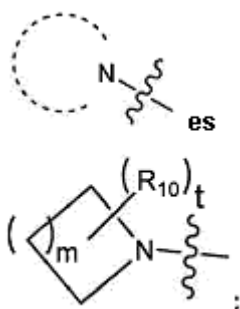
- 25 Fórmula empírica: C₁₁ H₁₃ N O₆
 Peso de la fórmula: 255,22
 Temperatura: -100,15°C (2) (173 K (2))
 Longitud de onda: 1,54178 Å
 Grupo espacial: P-1
 Dimensiones de la celda unidad:
- 30 $a = 6,07750 (10) \text{ \AA}$ $\alpha = 84,9390 (10)^\circ$
 $b = 7,96290 (10) \text{ \AA}$ $\beta = 80,0440 (10)^\circ$
 $c = 12,7850 (2) \text{ \AA}$ $\gamma = 71,9690 (10)^\circ$
- 35 Volumen: 579,080 (15) Å³
 Z: 2
 Densidad (calculada): 1,464 Mg/m³
 Coeficiente de absorción: 1,034 mm⁻¹
 F (000): 268
 Tamaño del cristal: 0,37 x 0,15 x 0,15 mm³
- 40 Reflexiones recogidas: 8446
 Reflexiones independientes: 2229 [R (int) = 0,0249]
 Método de refinamiento: Mínimos cuadrados de matriz completa en F²
 Bondad de ajuste en F²: 1,049
 Índices R finales [$I > 2\sigma(I)$] R1 = 0,0317, wR2 = 0,0850
- 45 Índices R (todos los datos): R1 = 0,0334, wR2 = 0,0864

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde:



R_1 es alquilo C_1-C_6 no sustituido;

R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son cada uno, independientemente, H, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido o $C(O)OR_a$;

10 R_a es H o alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

m es 0, 1, 2 o 3;

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; y

15 cada R_{10} es, independientemente, H, halógeno, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_6 sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_6 sustituido o no sustituido, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

20 o, alternativamente, dos R_{10} anclados al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un carbonilo, carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S;

25 o, alternativamente, dos R_{10} anclados a diferentes átomos, junto con los átomos a los que están anclados, forman un carbociclo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S, o heteroarilo sustituido o no sustituido que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados entre N, O y S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde R_1 es metilo.

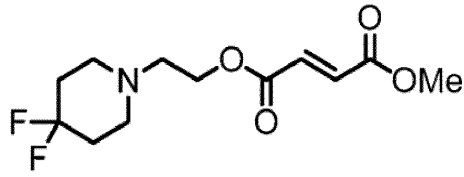
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R_6 , R_7 , R_8 y R_9 son cada uno H.

30 4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde m es 2 o 3.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde t es 0, 1, 2, 3 o 4.

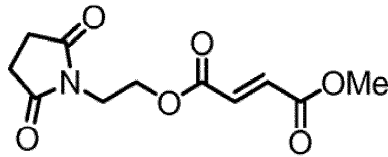
6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde dos R_{10} están anclados al mismo átomo de carbono, junto con el átomo de carbono al que están anclados, forman un carbonilo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



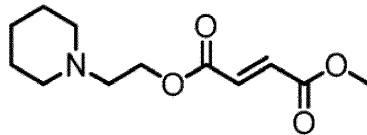
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

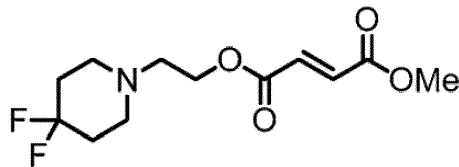
9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



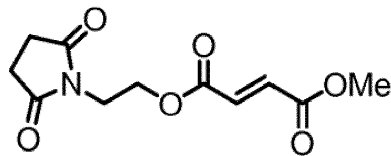
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

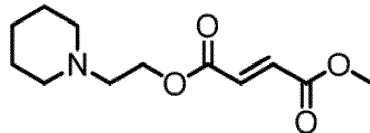
10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



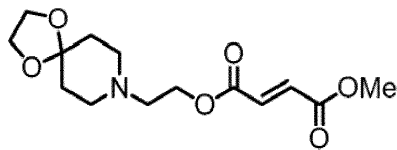
,



,



,

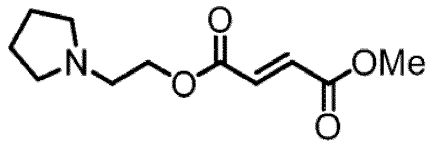


,

15

20

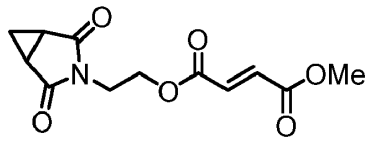
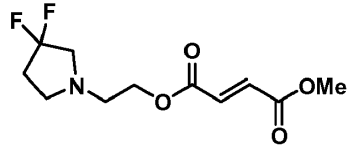
y



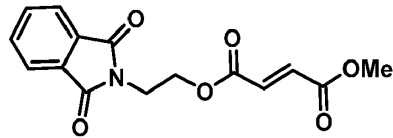
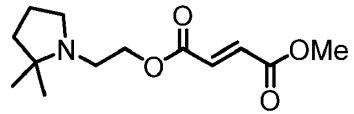
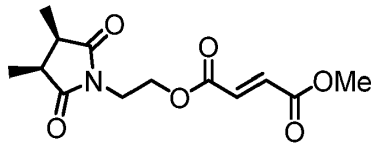
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:

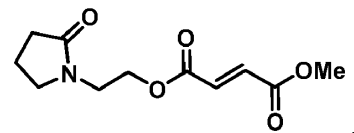
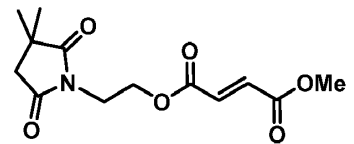
5



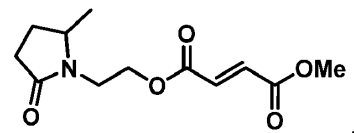
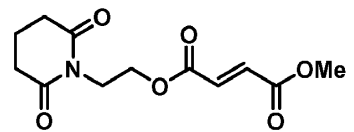
10

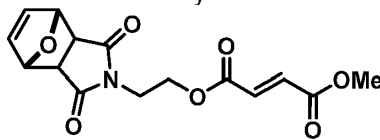
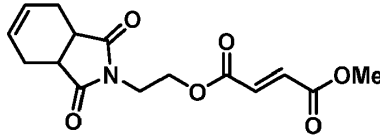
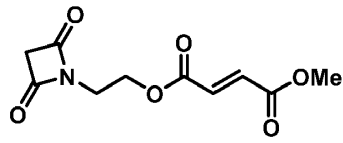


15



20





5

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

12. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) un compuesto de Fórmula (III), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11; y

10

(ii) un portador farmacéuticamente aceptable.

13. Un compuesto de Fórmula (III), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento de una enfermedad neurológica.

15

14. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad neurológica es esclerosis múltiple.

15. El compuesto o composición para el uso de la reivindicación 13, en donde la enfermedad neurológica se selecciona entre esclerosis múltiple recidivante-remitente, esclerosis múltiple progresiva secundaria, esclerosis múltiple progresiva primaria o esclerosis múltiple progresiva recidivante.

20

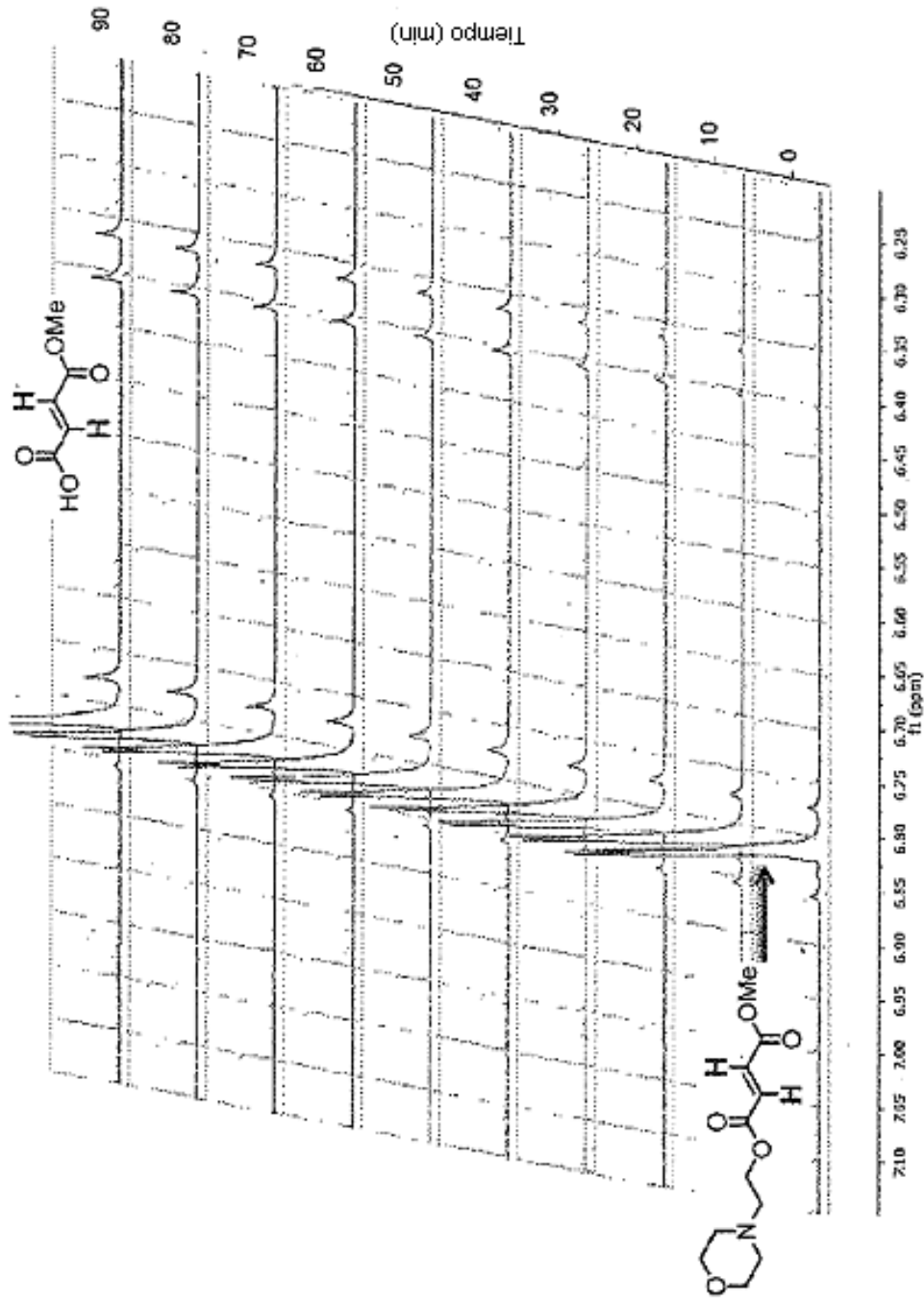


Figura 1

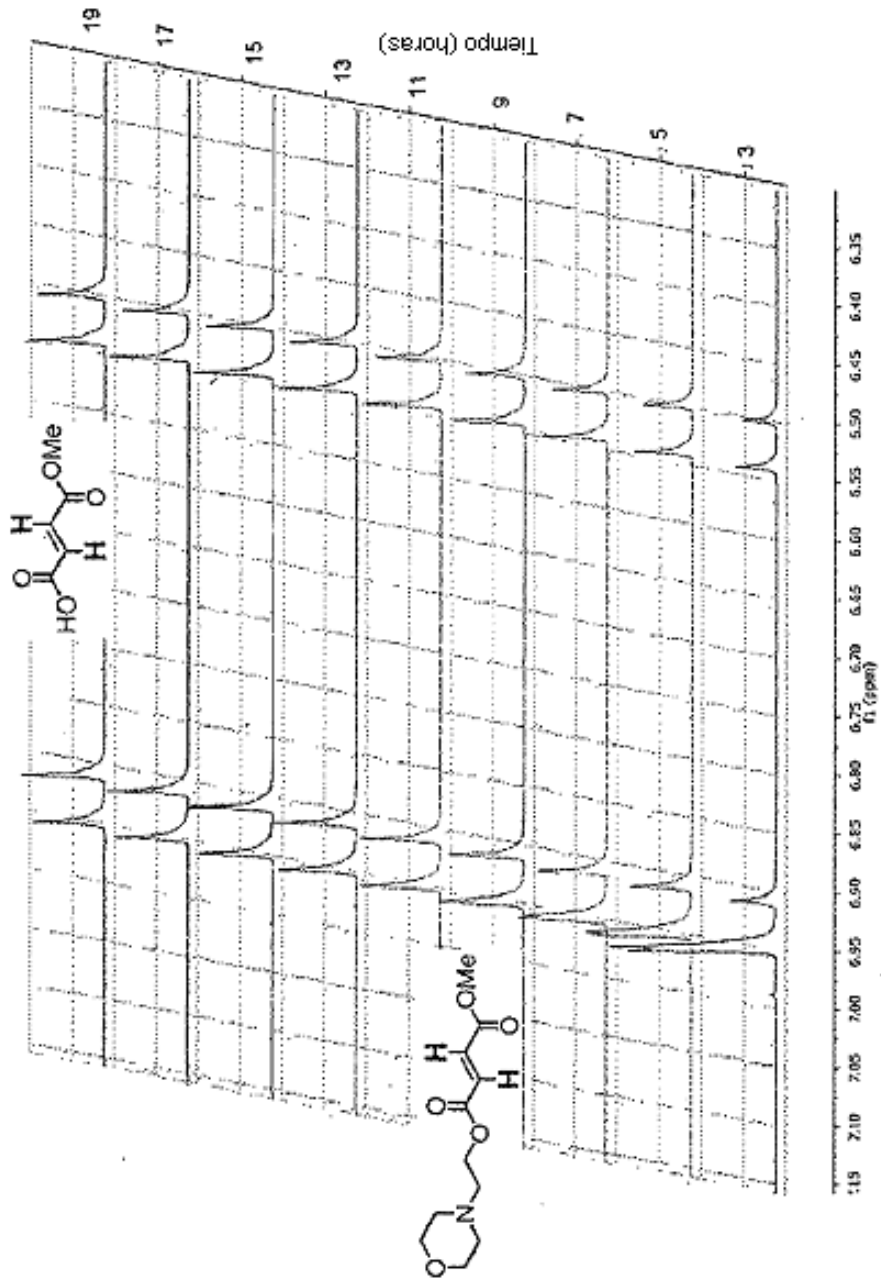


Figura 2

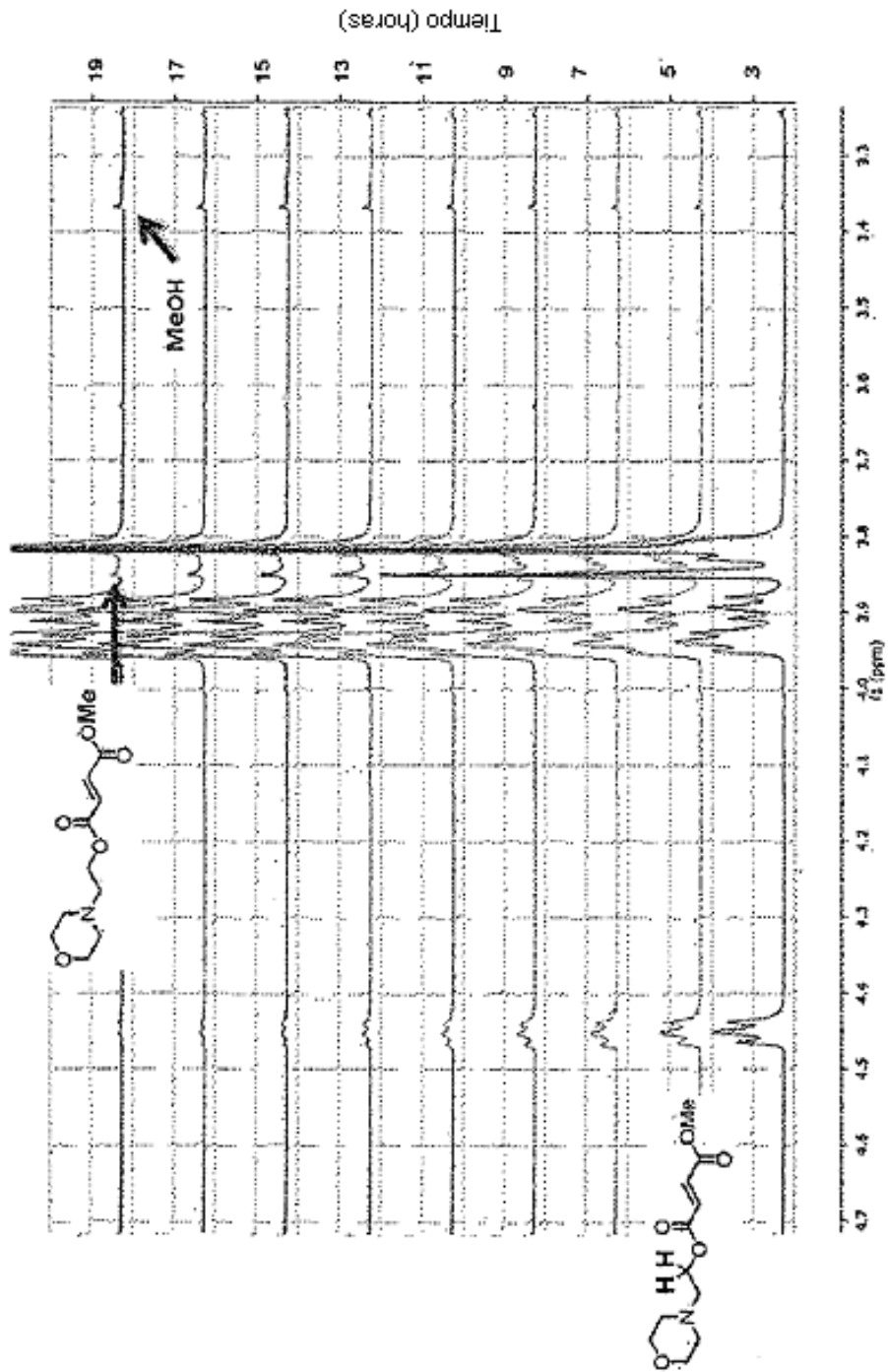


Figura 3

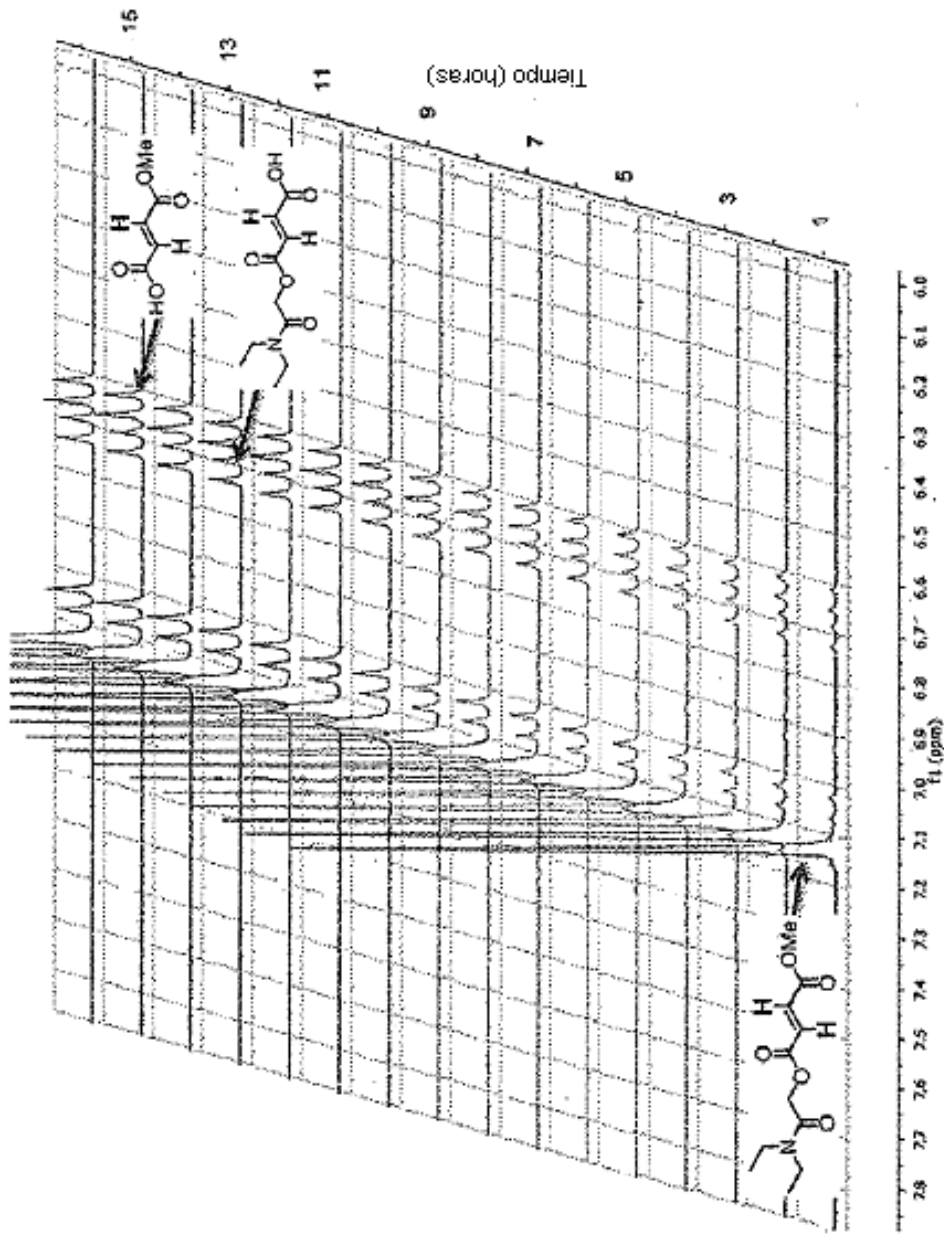


Figura 4

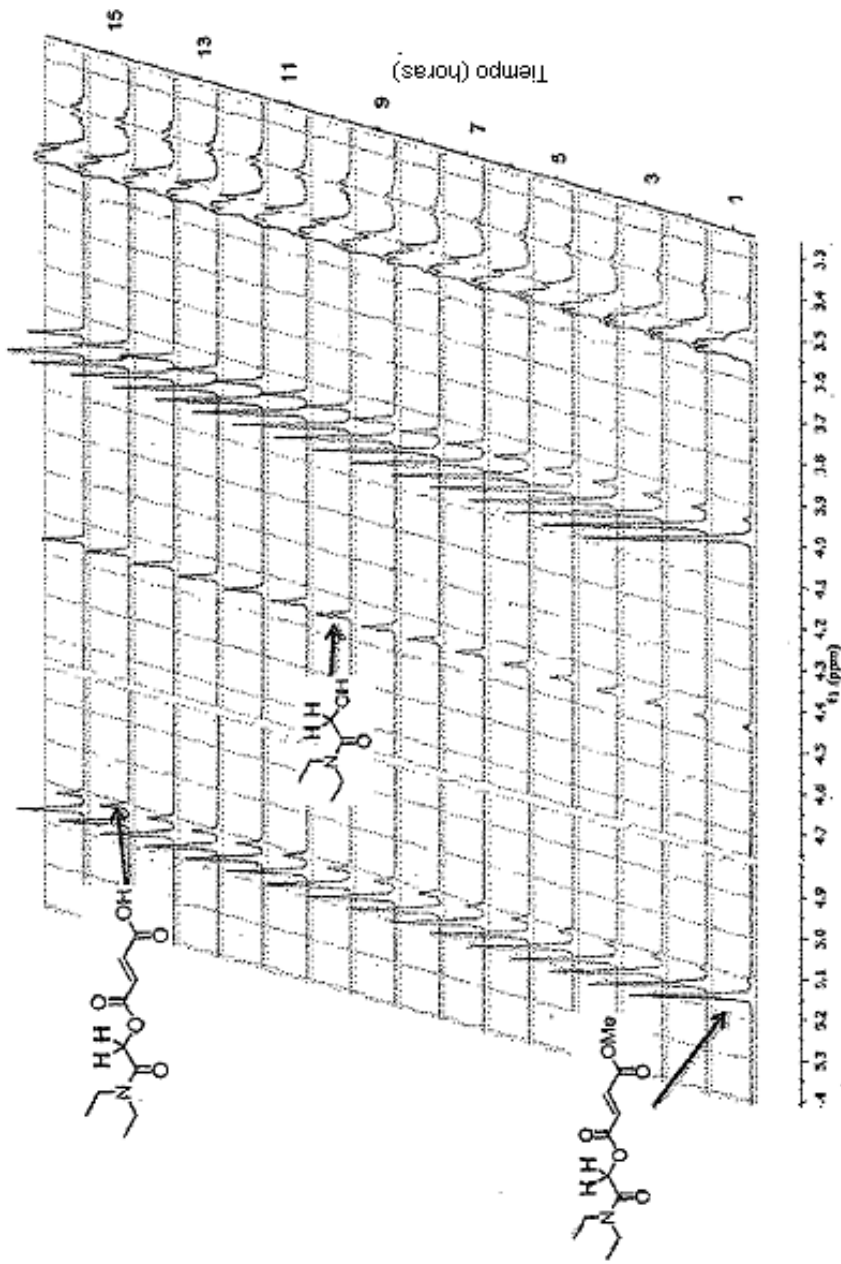


Figura 5

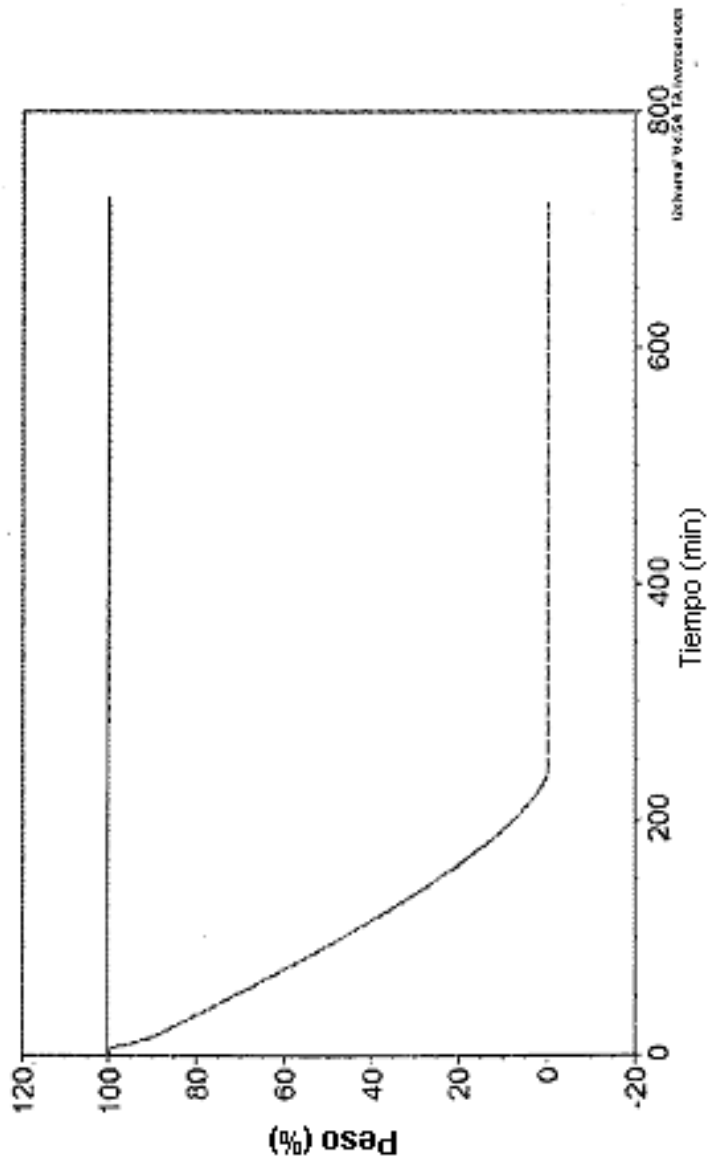


Figura 6

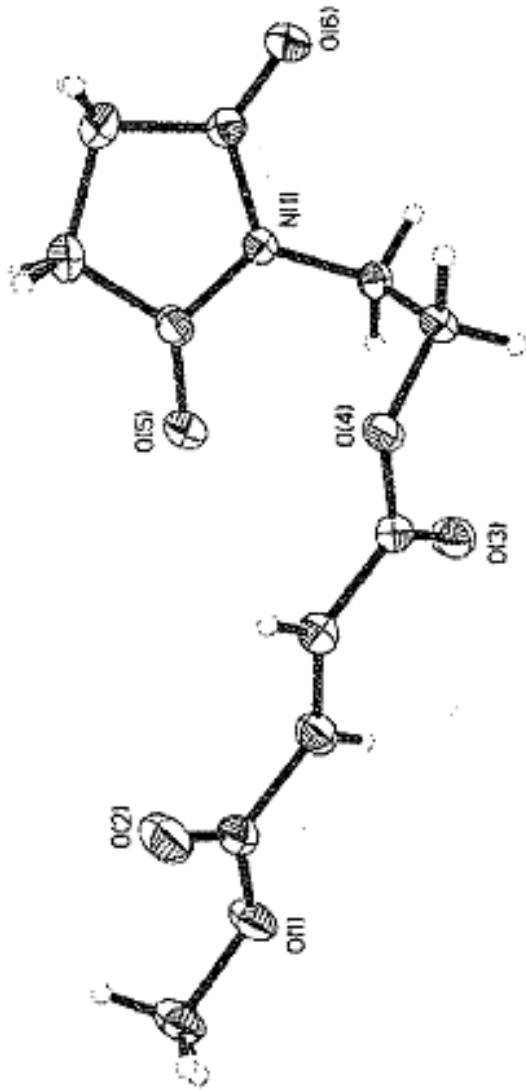


Figura 7