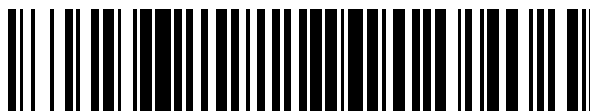


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 701 531**

51 Int. Cl.:

C07F 9/572 (2006.01)

C07F 9/6561 (2006.01)

C07F 9/24 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2014 PCT/US2014/062451**

87 Fecha y número de publicación internacional: **30.04.2015 WO15061792**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2014 E 14799267 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018 EP 3060570**

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

30 Prioridad:

25.10.2013 US 201361895498 P

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

22.02.2019

73 Titular/es:

**RETROPHIN, INC. (100.0%)
3721 Valley Centre Drive, Suite 200
San Diego, CA 92130, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 701 531 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de pantotenato para el tratamiento de trastornos neurológicos

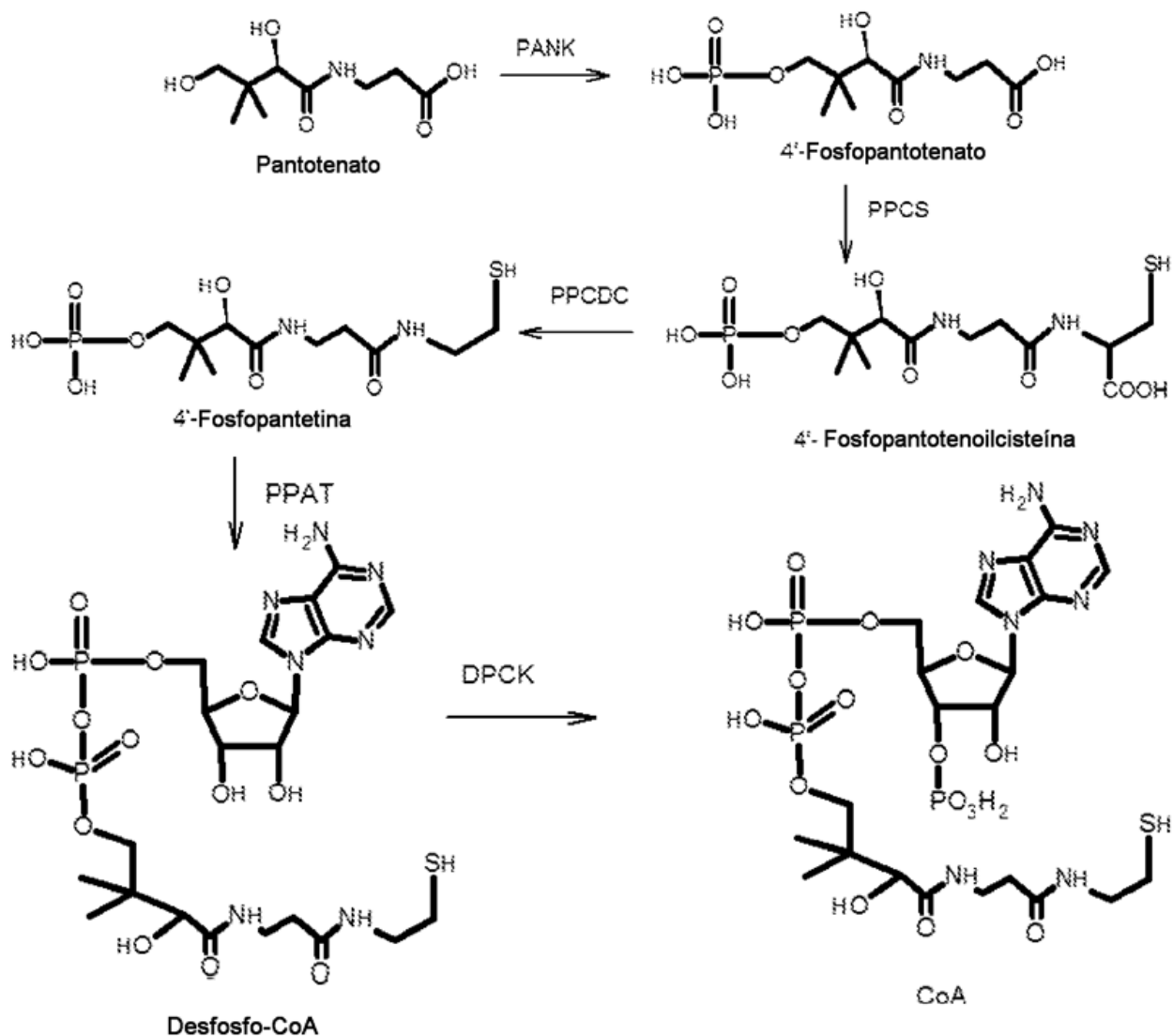
Antecedentes

Campo técnico

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

Descripción de la técnica relacionada

10 La neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa (Pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN) es una forma de neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro (NBIA) que provoca disfunción extrapiramidal (por ejemplo, distonía, rigidez, coreoatetosis) (A. M. Gregory y S. J. Hayflick, "Neurodegeneration With Brain Iron Accumulation", Orphanet Encyclopedia, septiembre de 2004). Se piensa que PKAN es un trastorno genético que resulta de la carencia de la enzima pantotenato cinasa, que es responsable de la conversión de pantotenato (vitamina B-5) en 4'-fosfopantotenato. Posteriormente, se convierte 4'-fosfopantotenato en coenzima A (CoA) (tal como se muestra a continuación) (R. Leonardi, Y.-M. Zhang, C. O. Rock, y S. Jackowski, "Coenzyme A: Back In Action", Progress in Lipid Research, 2005, 44, 125-153).



20 En particular, el pantotenato se convierte en 4'-fosfopantotenato por medio de la enzima pantotenato cinasa (PANK),

que se convierte en 4'-fosfopantotenoilcisteína por medio de la enzima 4'-fosfopantotenoilcisteína sintasa (PPCS), y posteriormente se descarboxila para dar 4'-fosfopantetina por medio de 4'-fosfopantotenoilcisteína descarboxilasa (PPCDC). Entonces se añade 4'-fosfopantetina a adenosina mediante la acción de fosfopantetina adeniltransferasa (PPAT) para dar desfosfo-CoA, que se convierte finalmente en coenzima A (CoA) por medio de desfosfo-CoA cinasa (DPCK).

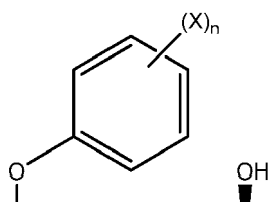
La PKAN clásica se presenta habitualmente en los primeros diez a quince años de un niño, aunque también hay una forma atípica que puede producirse hasta los 40 años de edad. La PKAN es una enfermedad progresivamente degenerativa, que conduce a pérdida de función musculoesquelética con un efecto devastador sobre la calidad de vida.

- 10 Un enfoque para tratar PKAN podría ser administrar 4'-fosfopantotenato. Este enfoque se ha mencionado en la bibliografía, pero se ha reconocido que la molécula altamente cargada no podría permear la membrana celular lipófila (C. J. Balibar, M. F. Hollis-Symynkywicz, y J. Tao, "Pantethine Rescues Phosphopantothenoilcysteine Synthetase And Phosphopantothenoilcysteine Decarboxylase Deficiency In Escherichia Coli But Not In Pseudomonas Aeruginosa", J. Bacteriol., 2011, 193, 3304-3312).
- 15 Se comentan compuestos asociados con el tratamiento de neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa PKAN en Current Opinion in Pediatrics 2003, 15, 572-577.

Breve resumen

- 20 Las realizaciones de la presente invención se refieren a moléculas pequeñas precursoras particulares de 4'-fosfopantotenato o un sustituto para 4'-fosfopantotenato. Se espera que estos compuestos tengan mayor permeabilidad celular que 4'-fosfopantotenato. Sin querer limitarse a ninguna teoría particular, se cree que el reemplazo de 4'-fosfopantotenato, o el uso de un sustituto para el mismo, permitirá al organismo sintetizar CoA o una variante activa de la misma. Por tanto, estos compuestos pueden ser útiles para tratar trastornos que resultan de una deficiencia de 4'-fosfopantotenato y/o CoA.

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la siguiente fórmula (E):



Fórmula E

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R, R', R'', X y n son tal como se definen en el presente documento.

- 30 En diversas realizaciones también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, y un excipiente farmacéuticamente aceptable, así como compuestos para su uso en métodos y la preparación de los compuestos.

Estos y otros aspectos de la invención resultarán evidentes tras la referencia a la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada

- 35 En la siguiente descripción, se exponen determinados detalles específicos con el fin de proporcionar una comprensión completa de diversas realizaciones de la invención. Sin embargo, un experto en la técnica entenderá que la invención puede ponerse en práctica sin estos detalles.

A menos que el contexto requiera lo contrario, en la totalidad de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones, la palabra "comprender" y variaciones de la misma, tales como, "comprende" y "que comprende" han de interpretarse en un sentido abierto e inclusivo, es decir, como "que incluye, pero no se limita a".

- 40 La referencia en la totalidad de esta memoria descriptiva a "una realización" significa que se incluye un rasgo, estructura o característica particular descrita en relación con la realización en al menos una realización de la presente invención. Por tanto, la aparición de la frase "en una realización" en diversos lugares en la totalidad de esta memoria descriptiva no se refiere necesariamente a la misma realización. Además, los rasgos, estructuras o características particulares pueden combinarse de cualquiera manera adecuada en una o más realizaciones.

- 45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Tal como

se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, la forma singular “un”, “una” y “el/la” incluye referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Tal como se usa en el presente documento, determinados puntos tienen los siguientes significados definidos.

- 5 Tal como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones, el singular para “un”, “una” y “el/la” incluye referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Por ejemplo, el término “una célula” incluye una pluralidad de células, incluyendo mezclas de las mismas. De manera similar, el uso de “un compuesto” para el tratamiento de preparación de medicamentos tal como se describe en el presente documento contempla usar uno o más compuestos de la invención para tal tratamiento o la preparación a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que el término “que comprende” signifique que las composiciones y los métodos incluyen los elementos enumerados, pero sin excluir otros. Por tanto, una composición que consiste esencialmente en los elementos tal como se define en el presente documento no excluiría contaminantes traza del método de aislamiento y purificación y portadores farmacéuticamente aceptables, tales como solución salina tamponada con fosfato, conservantes, y similares. “Que consiste en” significará que excluye más que elementos trazas de otros componentes y etapas del método sustanciales para administrar la composición de esta invención. Realizaciones definidas por cada uno de los términos transitorios están dentro del alcance de esta invención.
- 15 El término “alquilo” se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación. A menos que se especifique lo contrario, el término “alquilo” se refiere a un grupo que tiene desde uno hasta ocho átomos de carbono (por ejemplo, de uno a seis átomos de carbono (es decir, C₁-C₆), o de uno a cuatro átomos de carbono (es decir, C₁-C₄)), y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, s-butilo, n-pentilo, neopentilo y s-pentilo.
- 20 El término “alqueno” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser una cadena lineal o ramificada. A menos que se especifique lo contrario, el término “alqueno” se refiere a un grupo que tiene de 2 a aproximadamente 10 átomos de carbono, por ejemplo, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo.
- 25 El término “alquino” se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. A menos que se especifique lo contrario, el término “alquino” se refiere a un grupo que tiene en el intervalo de 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono (por ejemplo, de 2 a 10 átomos de carbono), por ejemplo, etinilo, propinilo y butinilo.
- 30 El término “cicloalquilo” indica un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 35 El término “cicloalquilalquilo” se refiere a un radical que contiene anillo cíclico que contiene en el intervalo de aproximadamente 3 hasta 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que se une entonces a la estructura principal en cualquier carbono en el grupo alquilo, lo que da como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclohexiletilo.
- 40 El término “cicloalqueno” se refiere a un sistema de anillos mono o multicíclico no aromático de aproximadamente 3 a 12 átomos de carbono y que comprende al menos un doble enlace carbono-carbono dentro del sistema de anillos. Los ejemplos de cicloalquenos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclohexenilo, ciclohexenilo, y similares.
- 45 El término “cicloalquenalquilo” se refiere a un radical de la forma -R_aR_b, en la que R_a es un grupo alqueno tal como se define en el presente documento y R_b es un grupo cicloalqueno tal como se define en el presente documento. Los ejemplos de cicloalquenalquilos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilmetilo, ciclobutenilmetilo, ciclohexenilmetilo o ciclohexenilmetilo, y similares.
- El término “arilo” se refiere a un radical aromático mono o multicíclico que tiene en el intervalo de 6 hasta 20 átomos de carbono tal como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.
- 50 El término “arilalquilo” se refiere a un grupo arilo tal como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, -CH₂C₆H₅ y -C₂H₅C₆H₅.
- 55 El término “heterocíclico” se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático, que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo de nitrógeno, fósforo, oxígeno o azufre. El radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono, bi, tri o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, en puente o de espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente a diversos estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno puede cuaternizarse opcionalmente.

El término “heterociclilalquilo” se refiere a un grupo heterociclilo tal como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente.

5 El término “heteroarilo” se refiere a un anillo aromático de 5-14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos de N, O o S como átomos de anillo. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono, bi o tricíclico. Los ejemplos de tales radicales de anillo de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo e isoquinolilo.

El término “heteroarilalquilo” se refiere a un grupo heteroarilo tal como se definió anteriormente unido directamente a un grupo alquilo tal como se definió anteriormente, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$.

10 El término “halógeno” incluye F, Cl, Br y I.

15 El término “cadena lateral de aminoácido” se refiere a la cadena lateral R de un aminoácido alfa de fórmula $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}(\text{R})-\text{COOH}$. Por ejemplo, la cadena lateral de alanina es metilo, la cadena lateral de glicina es hidrógeno, la cadena lateral de valina es iso-propilo, y la cadena lateral de triptófano es (1*H*-indol-3-il)metilo. Las cadenas laterales de aminoácido adecuadas en los compuestos de la presente invención incluyen aquellas de aminoácidos naturales, incluyendo aminoácidos proteinogénicos. Los ejemplos no limitativos de aminoácidos naturales incluyen aminoácidos convencionales o aminoácidos proteinogénicos. Los aminoácidos convencionales o aminoácidos proteinogénicos incluyen, pero no se limitan a, alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina.

20 El término “PEG” se refiere a polietilenglicol.

A menos que se especifique lo contrario, todos los grupos anteriores están opcionalmente sustituidos.

25 El término “sustituido”, a menos que se especifique lo contrario, se refiere a sustitución con uno cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo ($=\text{O}$), tio($=\text{S}$), alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, heterociclilo, heteroarilo, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, en donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser independientemente átomo de hidrógeno, alquilo, alcoxilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, amino, arilo, heteroarilo, heterociclilo, o dos cualesquiera de R^x , R^y y R^z pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros saturado o insaturado, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y son O, N o S. En una realización, el término sustituido se refiere a sustitución con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

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

La frase “cantidad eficaz” se refiere a la cantidad que, cuando se administra a un sujeto o paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad.

40 “Tratamiento” o “tratar” incluye (1) inhibir una enfermedad en un sujeto o paciente que experimenta o presenta la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, deteniendo el desarrollo adicional de la patología y/o sintomatología), (2) mejorar una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad (por ejemplo, revirtiendo la patología y/o sintomatología), y/o (3) efectuar cualquier disminución medible en una enfermedad en un sujeto o paciente que está experimentando o presentando la patología o sintomatología de la enfermedad.

“Sal farmacéuticamente aceptable” incluye tanto sales de adición de ácido como de base.

45 “Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente, o de otro modo, indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos tales como, pero sin limitarse a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido alcanfórico, ácido alcanfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mícico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico,

ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y similares.

5 “Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellas sales que mantienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente, o de otro modo, indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se producen de manera natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como amoniaco, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Bases orgánicas particularmente preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina y cafeína.

La invención dada a conocer en el presente documento también pretende abarcar todos los compuestos farmacéuticamente aceptables de las estructuras dadas a conocer en el presente documento que están marcados isotópicamente al tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene un número másico o masa atómica diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos dados a conocer incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I y ^{125}I , respectivamente. Determinados compuestos marcados isotópicamente de estructuras dadas a conocer en el presente documento, por ejemplo, los que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución tisular de fármacos y/o sustrato. Estos compuestos radiomarcados podrían ser útiles para ayudar a determinar o medir la eficacia de los compuestos, caracterizando, por ejemplo, el sitio o modo de acción, o afinidad de unión a un sitio de acción farmacológicamente importante. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede dar determinadas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos, y por tanto se prefieren en algunas circunstancias.

La sustitución con isótopos que emiten positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupancia de receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procedimientos análogos a los descritos en las preparaciones y ejemplos tal como se expone a continuación usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado previamente.

También se dan a conocer en el presente documento los productos metabólicos *in vivo* de los compuestos dados a conocer. Tales productos pueden resultar de, por ejemplo, la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, esterificación, y similar del compuesto administrado, principalmente debido a procesos enzimáticos. Por consiguiente, la invención incluye compuestos producidos mediante un procedimiento que comprende administrar un compuesto de esta invención a un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para proporcionar un producto metabólico del mismo. Tales productos se identifican normalmente administrando un compuesto radiomarcado de la invención en una dosis detectable a un animal, tal como rata, ratón, cobaya, mono, o a ser humano, permitiendo un tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo y aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. “Compuesto estable” y “estructura estable” pretenden indicar un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza a partir de una mezcla de reacción, y a la formulación para dar un agente terapéutico eficaz.

A menudo, las cristalizaciones producen un solvato del compuesto de la invención. Tal como se usa en el presente documento, el término “solvato” se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. En algunas realizaciones, el disolvente es agua, en cuyo caso el solvato es un hidrato. Alternativamente, en otras realizaciones, el disolvente es un disolvente orgánico. Por tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similar, así como las correspondientes formas solvatadas. En algunos aspectos, el compuesto de la invención es un verdadero solvato, mientras que en otros casos, el compuesto de la invención conserva meramente agua adventicia o es una mezcla de agua más algún disolvente adventicio.

“Opcional” u “opcionalmente” significa que el evento de circunstancias descrito posteriormente puede o no producirse, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no. Por ejemplo, “arilo opcionalmente sustituido” quiere decirse que el radical arilo puede o no estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio generalmente aceptado en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Un medio de este tipo incluye todos los portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables para el mismo.

5 "Portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, portador, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del aroma, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que se ha aprobado por la Food and Drug Administration de los Estados Unidos como aceptable para su uso en seres humanos o animales domésticos.

10 El término "pH fisiológico" se refiere al pH encontrado normalmente en el cuerpo humano o la sangre (por ejemplo, a un pH de entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,5, tal como a un pH de entre aproximadamente 7,3 y aproximadamente 7,4, tal como a un pH de aproximadamente 7,4 o a un pH de aproximadamente 7,365).

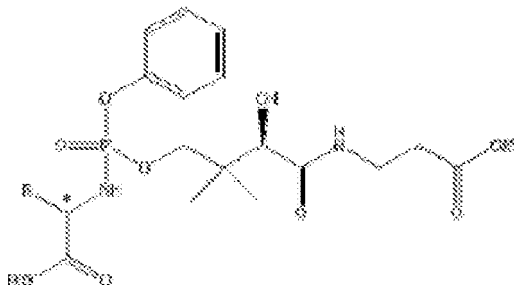
El término "pKa" se refiere al logaritmo negativo de la constante de acidez.

15 El término "forma unitaria de dosificación" es la forma de un producto farmacéutico, que incluye, pero no se limita a, la forma en la que el producto farmacéutico está comercializado para su uso. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, pastillas, comprimidos, cápsulas y disoluciones y suspensiones líquidas.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que se definen, en cuanto a estereoquímica absoluta, como (R) o (S) o, como (D) o (L) para aminoácidos. La presente
20 invención pretende incluir todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros ópticamente activos (+) y (-), (R) y (S), o (D) y (L) usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, por ejemplo, cromatografía y cristalización fraccionada. Las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales incluyen síntesis quiral de un precursor adecuado ópticamente puro o resolución del racemato (o el racemato de una sal o derivado) usando, por
25 ejemplo, cromatografía de líquidos de alta resolución quiral (HPLC). Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto isómeros geométricos E como Z. Asimismo, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

La presente invención incluye todos los tipos de rotámeros y estados restringidos conformacionalmente de un
30 compuesto de la invención. También se incluyen atropisómeros, que son estereoisómeros que surgen debido a la rotación impedida alrededor de un enlace sencillo, cuando diferencias de energía debido a tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de conformeros individuales.

Un "estereoisómero" se refiere a un compuesto constituido por los mismos átomos unidos por los mismos enlaces pero que tiene estructuras tridimensionales diferentes, que no son intercambiables. La presente invención contempla
35 diversos estereoisómeros y mezclas de los mismos e incluye "enantiómeros", que se refiere a dos estereoisómeros cuyas moléculas son imágenes especulares no superponibles entre sí. Por ejemplo, además del estereocentro específicamente representado, el átomo de carbono marcado con un "*" en la siguiente estructura puede ser asimétrico y todos los estereoisómeros (R y S) y mezclas enantioméricas de compuestos que tienen un carbono
40 asimétrico en esta posición también se incluyen en el alcance de la invención.

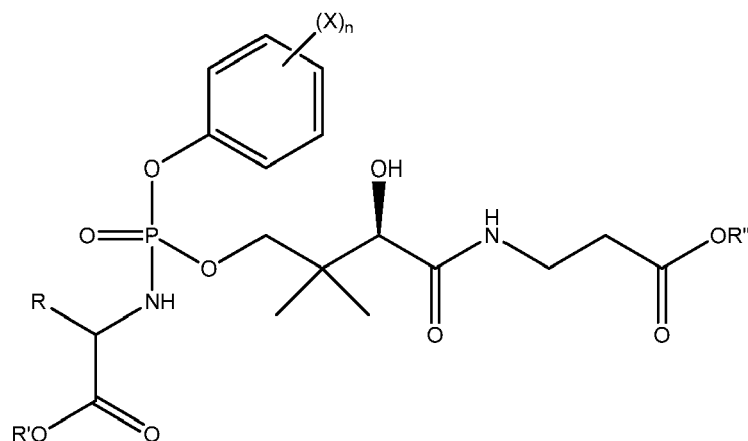


Los diversos sustituyentes (por ejemplo, R, R' y R'') también incluyen estereocentros en algunas realizaciones y todos estos estereocentros y mezclas enantioméricas se incluyen en el alcance de la presente invención.

Un "tautómero" se refiere a un desplazamiento de protón desde un átomo de una molécula hasta otro átomo de la
45 misma molécula. La presente invención incluye tautómeros de cualquiera de los compuestos dados a conocer.

Compuestos

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



Fórmula E

o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

R es una cadena lateral de aminoácido;

- 5 cada aparición de X es, independientemente, halógeno (por ejemplo, Cl o F), alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₄), alqueno (por ejemplo, alqueno C₁₋₈, alqueno C₁₋₆ o alqueno C₁₋₄), alquilo halogenado (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como -CF₃), -CN, -NO₂, -C(O)₂R¹, -C(O)R¹ u -OR²;

n es 1, 2, 3, 4 o 5 (por ejemplo, 1 o 2);

cada aparición de R¹ es, independientemente, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo);

- 10 cada aparición de R² es, independientemente, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo o etilo), alqueno C₂₋₆, alquilo C₂₋₆, arilo o polietilenglicol (PEG) (por ejemplo, cuando el PEG tiene de 2 a 100 unidades de repetición);

- 15 R' es alquilo C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₆), alqueno C₂₋₂₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, alqueno C₂₋₆), alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₂₋₆), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈), cicloalqueno sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalqueno C₃₋₈), cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquil C₃₋₈(alquilo C₁₋₆)), cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquenal C₃₋₈(alquilo C₁₋₆)), arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, o heteroarilalquilo sustituido o no sustituido, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor); y

- 20 R'' es alquilo C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₁₋₈ o alquilo C₁₋₆), alqueno C₂₋₂₀ sustituido o no sustituido (por ejemplo, alqueno C₂₋₆), alquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, alquilo C₂₋₆), cicloalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₈), cicloalqueno sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalqueno C₃₋₈), cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquil C₃₋₈(alquilo C₁₋₆)), cicloalquenalquilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, cicloalquenal C₃₋₈(alquilo C₁₋₆)), arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterociclalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o PEG (por ejemplo, cuando el PEG tiene de 2 a 100 unidades de repetición), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

- 30 En algunas realizaciones, cada aparición de X es, independientemente, halógeno (por ejemplo, Cl o F), alquilo (por ejemplo, alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₆ o alquilo C₁₋₄), alqueno (por ejemplo, alqueno C₁₋₈, alqueno C₁₋₆ o alqueno C₁₋₄), alquilo halogenado (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como -CF₃), -CN, -NO₂, -C(O)₂R¹, -C(O)R¹ u -OR², en el que al menos una aparición de X no es halógeno.

En una realización preferida, n es 1. En otra realización preferida n es 2.

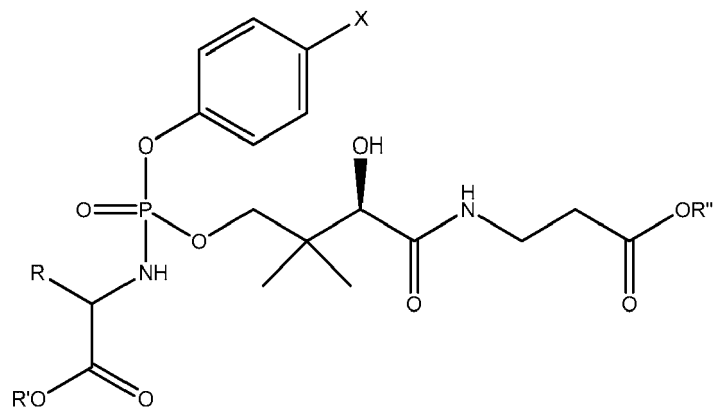
- 35 En otra realización, cada aparición de X es, independientemente, halógeno (por ejemplo, Cl o F), alquilo halogenado (por ejemplo, alquilo C₁₋₆ tal como -CF₃), -CN, -NO₂, -C(O)₂R¹ o -C(O)R¹, en el que al menos una aparición de X no es halógeno.

- 40 En una realización, la cadena lateral de aminoácido en la definición de R es la de un aminoácido no natural. En una realización preferida, la cadena lateral de aminoácido en la definición de R es la de un aminoácido natural (por ejemplo, un L-aminoácido natural). R puede unirse al carbono representado de manera que el carbono tiene la configuración absoluta R o S (configuración relativa D o L). En una realización más preferida, R es la cadena lateral

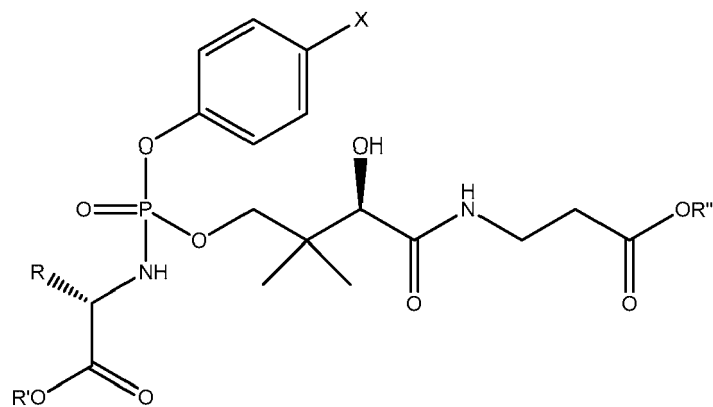
de un aminoácido proteínogénico.

En algunas realizaciones, R es H, alquilo C₁-C₆ o heteroarilalquilo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, R es alquilo C₁-C₆, tal como metilo o isopropilo. En otras realizaciones, R es H. En todavía más realizaciones, R es heteroarilalquilo, tal como (1*H*-indol-3-il)metilo.

- 5 En una realización, el compuesto de fórmula E tiene la fórmula E2 o E3:



Fórmula E2



Fórmula E3

- 10 en las que R, R', R'' y X son tal como se definen con respecto a la fórmula E anterior.

En algunas realizaciones adicionales, R es metilo, hidrógeno, (1*H*-indol-3-il)metilo o isopropilo;

n es 1;

X es Cl, F, -CN, -NO₂, -C(O)₂R¹ o -C(O)R¹;

R¹ es Me;

- 15 R' es metilo, etilo, n-butilo, bencilo, metilciclopropilo, isopropilo o neopentilo; y

R'' es metilo, etilo, n-butilo, bencilo, metilciclopropilo, isopropilo o neopentilo.

En una realización del compuesto de fórmula E2 o E3, R' es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, ipropilo, n-butilo, i-butilo, neopentilo o t-butilo), bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

- 20 En una realización del compuesto de fórmula E2 o E3, R'' es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, ipropilo, n-butilo, i-butilo, neopentilo o t-butilo), bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

En la tabla 2 a continuación se representan compuestos representativos de la presente invención de fórmulas E2 y E3:

ES 2 701 531 T3

N.º de compuesto	AA (R)	R'	R''	X
31	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -NO ₂
32	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -CN
33	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -COOMe
34	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -COMe
35	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -Cl
36	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -F
37	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -NO ₂
38	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -CN
39	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -COOMe
40	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -COMe
41	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -Cl
42	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -F
43	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -NO ₂
44	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -CN
45	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -COOMe
46	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -COMe
47	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -Cl
48	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>p</i> -F
49	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -NO ₂
50	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -CN
51	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -COOMe
52	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -COMe
53	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -Cl
54	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -F
55	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -NO ₂
56	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -CN
57	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -COOMe
58	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -COMe
59	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -Cl
60	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -F
61	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -NO ₂

ES 2 701 531 T3

62	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -CN
63	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -COOMe
64	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -COMe
65	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -Cl
66	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -F
67	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -NO ₂
68	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -CN
69	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -COOMe
70	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -COMe
71	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -Cl
72	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>p</i> -F
73	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -NO ₂
74	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -CN
75	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -COOMe
76	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -COMe
77	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -Cl
78	L-Ala (R = Me)	Me	iPr	<i>p</i> -F
79	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -NO ₂
80	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -CN
81	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -COOMe
82	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -COMe
83	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -Cl
84	L-Ala (R = Me)	Et	iPr	<i>p</i> -F
85	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -NO ₂
86	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -CN
87	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -COOMe
88	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -COMe
89	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -Cl
90	L-Ala (R = Me)	iPr	iPr	<i>p</i> -F
91	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -NO ₂
92	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -CN
93	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COOMe

ES 2 701 531 T3

94	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COMe
95	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -Cl
96	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -F
97	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -NO ₂
98	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -CN
99	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -COOMe
100	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -COMe
101	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -Cl
102	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>p</i> -F
103	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -NO ₂
104	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -CN
105	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -COOMe
106	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -COMe
107	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -Cl
108	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>p</i> -F
109	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -NO ₂
110	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -CN
111	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -COOMe
112	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -COMe
113	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -Cl
114	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>p</i> -F
115	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -NO ₂
116	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -CN
117	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COOMe
118	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COMe
119	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -Cl
120	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>p</i> -F
121	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -NO ₂
122	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -CN
123	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -COOMe
124	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -COMe
125	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -Cl

ES 2 701 531 T3

126	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -F
127	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -NO ₂
128	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -CN
129	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -COOMe
130	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -COMe
131	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -Cl
132	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>p</i> -F
133	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -NO ₂
134	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -CN
135	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -COOMe
136	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -COMe
137	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -Cl
138	Gly (R = H)	Et	Et	<i>p</i> -F
139	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -NO ₂
140	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -CN
141	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -COOMe
142	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -COMe
143	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -Cl
144	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>p</i> -F
145	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>p</i> -NO ₂
146	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>p</i> -CN
147	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>p</i> -COOMe
148	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>p</i> -COMe
149	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>p</i> -Cl
150	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -F
151	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>p</i> -NO ₂
152	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>p</i> -CN
153	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -COOMe
154	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>p</i> -COMe
155	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>p</i> -Cl
156	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>p</i> -F
157	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-	Me	Me	<i>p</i> -NO ₂

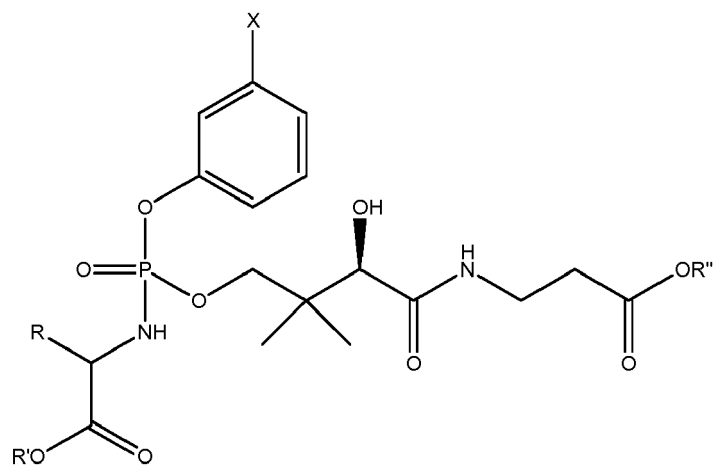
	il)metilo)			
158	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>p</i> -CN
159	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>p</i> -COOMe
160	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>p</i> -COMe
161	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>p</i> -Cl
162	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>p</i> -F
163	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -NO ₂
164	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -CN
165	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -COOMe
166	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -COMe
167	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -Cl
168	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>p</i> -F
169	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -NO ₂
170	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -CN
171	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -COOMe
172	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -COMe
173	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -Cl
174	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>p</i> -F
175	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>p</i> -NO ₂
176	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>p</i> -CN
177	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>p</i> -COOMe
178	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>p</i> -COMe
179	L-Trp	Et	Bn	<i>p</i> -Cl

	(R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)			
180	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Et	Bn	<i>p</i> -F
181	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -NO ₂
182	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -CN
183	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -COOMe
184	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -COMe
185	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -Cl
186	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-il)metilo)	Bn	Bn	<i>p</i> -F
187	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -NO ₂
188	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -CN
189	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -COOMe
190	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -COMe
191	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -Cl
192	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>p</i> -F
193	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -NO ₂
194	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -CN
195	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -COOMe
196	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -COMe
197	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -Cl
198	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>p</i> -F
199	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -NO ₂
200	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -CN
201	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -COOMe
202	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -COMe
203	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -Cl
204	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>p</i> -F
205	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -NO ₂
206	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -CN
207	L-Val	neoPent	iPr	<i>p</i> -COOMe

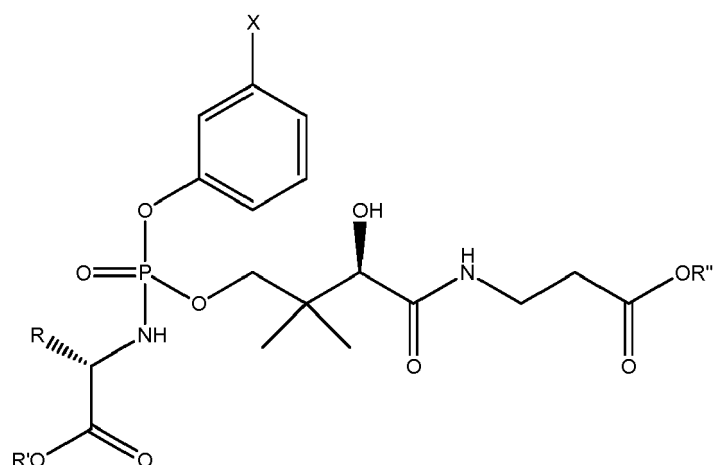
ES 2 701 531 T3

	(R = iPr)			
208	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COMe
209	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -Cl
210	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -F
211	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -NO ₂
212	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -CN
213	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -COOMe
214	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -COMe
215	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -Cl
216	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>p</i> -F
217	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -NO ₂
218	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -CN
219	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -COOMe
220	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -COMe
221	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -Cl
222	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>p</i> -F
223	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -NO ₂
224	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -CN
225	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -COOMe
226	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -COMe
227	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -Cl
228	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>p</i> -F
229	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -NO ₂
230	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -CN
231	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COOMe
232	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -COMe
233	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -Cl
234	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>p</i> -F
235	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -NO ₂
236	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -CN
237	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -COOMe
238	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -COMe
239	L-Val	neoPent	neoPent	<i>p</i> -Cl

	(R = iPr)			
240	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>p</i> -F
241	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -NO ₂
242	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -CN
243	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -COOMe
244	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -COMe
245	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -Cl
246	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>p</i> -F
247	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -NO ₂
248	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -CN
249	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -COOMe
250	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -COMe
251	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -Cl
252	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>p</i> -F
253	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>p</i> -OMe
254	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>p</i> -OMe
255	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>p</i> -OMe
256	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>p</i> -OMe
257	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>p</i> -OMe



Fórmula E4



Fórmula E5

en las que R, R', R'' y X son tal como se definen con respecto a la fórmula E anterior.

En una realización del compuesto de fórmula E4 o E5:

5 R es hidrógeno, metilo, isopropilo o (1*H*-indol-3-il)metilo;

n es 1;

X es Cl, F, -CF₃ o -C(O)R¹;

R¹ es Me;

R' es metilo, etilo, n-butilo, bencilo, metilciclopropilo, isopropilo o neopentilo; y

10 R'' es metilo, etilo, n-butilo, bencilo, metilciclopropilo, isopropilo o neopentilo.

En una realización del compuesto de fórmula E4 o E5, R' es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, ipropilo, n-butilo, i-butilo, neopentilo o t-butilo), bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

15 En una realización del compuesto de fórmula E4 o E5, R'' es alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, ipropilo, n-butilo, i-butilo, neopentilo o t-butilo), bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor).

En la tabla 3 a continuación se representan compuestos representativos de la presente invención de fórmula E4 y E5:

Tabla 3

N.º de compuesto	AA (R)	R'	R''	X
258	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>m</i> -F
259	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>m</i> -COMe
260	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>m</i> -Cl
261	L-Ala (R = Me)	Et	Et	<i>m</i> -CF ₃
262	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>m</i> -F
263	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>m</i> -COMe
264	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>m</i> -Cl
265	L-Ala (R = Me)	Me	Me	<i>m</i> -CF ₃
266	L-Ala	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>m</i> -F

ES 2 701 531 T3

	(R = Me)			
267	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>m</i> -COMe
268	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>m</i> -Cl
269	L-Ala (R = Me)	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	<i>m</i> -CF ₃
270	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>m</i> -F
271	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>m</i> -COMe
272	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>m</i> -Cl
273	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	<i>m</i> -CF ₃
274	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>m</i> -F
275	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>m</i> -COMe
276	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>m</i> -Cl
277	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	<i>m</i> -CF ₃
278	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>m</i> -F
279	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>m</i> -COMe
280	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>m</i> -Cl
281	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	<i>m</i> -CF ₃
282	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>m</i> -F
283	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>m</i> -COMe
284	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>m</i> -Cl
285	L-Ala (R = Me)	MeCyPr	MeCyPr	<i>m</i> -CF ₃
286	L-Ala (R = Me)	Me	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -F
287	L-Ala (R = Me)	Me	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -COMe
288	L-Ala (R = Me)	Me	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -Cl
289	L-Ala (R = Me)	Me	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -CF ₃
290	L-Ala (R = Me)	Et	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -F
291	L-Ala (R = Me)	Et	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -COMe
292	L-Ala (R = Me)	Et	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -Cl
293	L-Ala (R = Me)	Et	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -CF ₃
294	L-Ala (R = Me)	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -F
295	L-Ala (R = Me)	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -COMe
296	L-Ala (R = Me)	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -Cl
297	L-Ala (R = Me)	<i>i</i> Pr	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -CF ₃
298	L-Ala	neoPent	<i>i</i> Pr	<i>m</i> -F

ES 2 701 531 T3

	(R = Me)			
299	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -COMe
300	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -Cl
301	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -CF ₃
302	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>m</i> -F
303	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>m</i> -COMe
304	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>m</i> -Cl
305	L-Ala (R = Me)	Bn	iPr	<i>m</i> -CF ₃
306	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>m</i> -F
307	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>m</i> -COMe
308	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>m</i> -Cl
309	L-Ala (R = Me)	neoPent	Me	<i>m</i> -CF ₃
310	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>m</i> -F
311	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>m</i> -COMe
312	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>m</i> -Cl
313	L-Ala (R = Me)	neoPent	Et	<i>m</i> -CF ₃
314	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -F
315	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -COMe
316	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -Cl
317	L-Ala (R = Me)	neoPent	iPr	<i>m</i> -CF ₃
318	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -F
319	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -COMe
320	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -Cl
321	L-Ala (R = Me)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -CF ₃
322	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>m</i> -F
323	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>m</i> -COMe
324	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>m</i> -Cl
325	L-Ala (R = Me)	neoPent	Bn	<i>m</i> -CF ₃
326	Gly (R = H)	Et	Et	<i>m</i> -F
327	Gly (R = H)	Et	Et	<i>m</i> -COMe
328	Gly (R = H)	Et	Et	<i>m</i> -Cl
329	Gly (R = H)	Et	Et	<i>m</i> -CF ₃
330	Gly	Bn	Bn	<i>m</i> -F

ES 2 701 531 T3

	(R = H)			
331	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>m</i> -COMe
332	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>m</i> -Cl
333	Gly (R = H)	Bn	Bn	<i>m</i> -CF ₃
334	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>m</i> -F
335	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>m</i> -COMe
336	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>m</i> -Cl
337	Gly (R = H)	Bn	Et	<i>m</i> -CF ₃
338	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>m</i> -F
339	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>m</i> -COMe
340	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>m</i> -Cl
341	Gly (R = H)	Et	Bn	<i>m</i> -CF ₃
342	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>m</i> -F
343	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>m</i> -COMe
344	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>m</i> -Cl
345	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Me	Me	<i>m</i> -CF ₃
346	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>m</i> -F
347	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>m</i> -COMe
348	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>m</i> -Cl
349	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Et	<i>m</i> -CF ₃
350	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>m</i> -F
351	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>m</i> -COMe
352	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>m</i> -Cl
353	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Et	<i>m</i> -CF ₃
354	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>m</i> -F
355	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3-	Et	Bn	<i>m</i> -COMe

	il)metilo)			
356	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>m</i> -Cl
357	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Et	Bn	<i>m</i> -CF ₃
358	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Bn	<i>m</i> -F
359	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Bn	<i>m</i> -COMe
360	L-Trp (R = (1 <i>H</i> -indol-3- il)metilo)	Bn	Bn	<i>m</i> -Cl
361	L-Val (R = iPr)	Bn	Bn	<i>m</i> -CF ₃
362	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>m</i> -F
363	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>m</i> -COMe
364	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>m</i> -Cl
365	L-Val (R = iPr)	Me	iPr	<i>m</i> -CF ₃
366	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>m</i> -F
367	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>m</i> -COMe
368	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>m</i> -Cl
369	L-Val (R = iPr)	Et	iPr	<i>m</i> -CF ₃
370	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>m</i> -F
371	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>m</i> -COMe
372	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>m</i> -Cl
373	L-Val (R = iPr)	iPr	iPr	<i>m</i> -CF ₃
374	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -F
375	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -COMe
376	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -Cl
377	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -CF ₃
378	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>m</i> -F
379	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>m</i> -COMe
380	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>m</i> -Cl
381	L-Val (R = iPr)	Bn	iPr	<i>m</i> -CF ₃
382	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>m</i> -F
383	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>m</i> -COMe
384	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>m</i> -Cl

385	L-Val (R = iPr)	neoPent	Me	<i>m</i> -CF ₃
386	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>m</i> -F
387	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>m</i> -COMe
388	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>m</i> -Cl
389	L-Val (R = iPr)	neoPent	Et	<i>m</i> -CF ₃
390	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -F
391	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -COMe
392	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -Cl
393	L-Val (R = iPr)	neoPent	iPr	<i>m</i> -CF ₃
394	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -F
395	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -COMe
396	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -Cl
397	L-Val (R = iPr)	neoPent	neoPent	<i>m</i> -CF ₃
398	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>m</i> -F
399	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>m</i> -COMe
400	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>m</i> -Cl
401	L-Val (R = iPr)	neoPent	Bn	<i>m</i> -CF ₃
402	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>m</i> -F
403	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>m</i> -COMe
404	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>m</i> -Cl
405	L-Val (R = iPr)	Et	Et	<i>m</i> -CF ₃

(en las que AA representa el aminoácido a partir del cual se deriva la cadena lateral "R", Et es etilo, Me es metilo, nBu es n-butilo, MeCyPr es metilciclopropilo (es decir, -CH₂-ciclopropilo), Bn es bencilo, iPr es isopropilo, neoPent es neopentilo, LAla es L-alanina, Gly es glicina, L-Trp es L-triptófano y L-Val es L-valina).

5 Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

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

10 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de aumento de los niveles de coenzima A en un sujeto humano (por ejemplo, un sujeto que tiene una deficiencia de coenzima A, pantotenato cinasa y/o 4'-fosfopantotenato). El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. En una realización, el sujeto tiene un defecto en el gen de pantotenato cinasa (PANK).

15 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un trastorno asociado con una deficiencia de pantotenato cinasa, 4'-fosfopantotenato o coenzima A en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. El sujeto puede padecer neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro.

Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de enfermedad de Parkinson en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

5 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de células o tejido implicados en una patología caracterizado por función neuronal anómala en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. La patología puede ser distonía, defectos extrapiramidales, disfagia, rigidez y/o agarrotamiento de las extremidades, coreoatetosis, temblor, demencia, espasticidad, debilidad muscular o convulsiones.

10 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de células o tejidos implicados en una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales provocada por regulación errónea del gen asociado con la enzima pantotenato cinasa. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

15 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales provocada por regulación errónea del gen asociado con la enzima pantotenato cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de células o tejidos implicados en una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales provocada por regulación errónea de la expresión del gen asociado con la enzima pantotenato cinasa. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

20 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de una patología caracterizada por células neuronales disfuncionales provocada por la regulación errónea de la expresión del gen asociado con la enzima pantotenato cinasa en un sujeto. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

25 Aún otra realización es un compuesto para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tiene células neuronales con una sobrecumulación de hierro. El método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención. Otra realización es un método de tratamiento de un sujeto que tiene neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro administrando al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención.

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

Formulaciones farmacéuticas y vías de administración

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse mediante una variedad de vías incluyendo por vía oral y mediante inyección (por ejemplo por vía subcutánea, por vía intravenosa y por vía intraperitoneal).

35 Los compuestos pueden administrarse por vía oral en forma de una forma de dosificación sólida o líquida. En ambas, el compuesto puede recubrirse con un material para protegerlo de la acción de ácidos y otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto. Los compuestos pueden formularse como disoluciones acuosas, dispersiones líquidas, comprimidos (ingeribles), comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes y obleas. Las formas de dosificación oral pueden incluir excipientes conocidos en la técnica, tales como aglutinantes, agentes disgregantes, saborizantes, antioxidantes y conservantes. Las formas de dosificación líquida pueden incluir diluyentes tales como solución salina o un tampón acuoso.

40 Los compuestos también pueden administrarse mediante inyección. Las formulaciones adecuadas para inyección pueden incluir dispersiones o disoluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua), y polvos estériles para la preparación extemporánea de dispersiones o disoluciones inyectables estériles. La composición puede ser estéril y fluida hasta el grado de que exista una fácil jeringabilidad. Puede ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (tal como, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol y ácido ascórbico. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, cloruro de sodio o polialcoholes tales como manitol y sorbitol, en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ocasionarse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

55 Pueden prepararse disoluciones inyectables estériles incorporando el compuesto terapéutico en la cantidad requerida en un disolvente apropiado con uno o una combinación de componentes enumerados anteriormente,

según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, se preparan dispersiones incorporando el compuesto terapéutico en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros componentes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de disoluciones inyectables estériles, los métodos de preparación incluyen secado a vacío y secado por congelación que proporcionan un polvo del principio activo (es decir, el compuesto terapéutico) más cualquier componente deseado adicional a partir de una disolución previamente esterilizada por filtración del mismo.

La cantidad de dosificación real del compuesto administrado a un sujeto puede determinarse mediante factores físicos y fisiológicos tales como la edad, el sexo, el peso corporal, la gravedad del estado, el tipo de enfermedad que está tratándose, las intervenciones terapéuticas previas o concurrentes, la idiopatía del sujeto y la vía de administración. Estos factores puede determinarlos un experto en la técnica. El profesional responsable de la administración normalmente determinará la concentración de principio(s) activo(s) en una composición y dosis apropiada(s) para el sujeto individual.

En una realización, se le administran a un sujeto humano las dosis diarias de desde aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg.

Se contemplan dosis individuales o múltiples de los compuestos. Los intervalos de tiempo deseados para la administración de múltiples dosis puede determinarlos un experto habitual en la técnica empleando no más que experimentación de rutina. Como ejemplo, pueden administrarse a los sujetos dos dosis diariamente a intervalos de aproximadamente 12 horas. En algunas realizaciones, el compuesto se administra una vez al día.

Los compuestos pueden administrarse en un programa de rutina. Tal como se usa en el presente documento, un programa de rutina se refiere a un periodo de tiempo designado predeterminado. El programa de rutina puede abarcar periodos de tiempo que son idénticos o que difieren en duración, siempre que se predetermine el programa. Por ejemplo, el programa de rutina puede implicar administración dos veces al día, cada día, cada dos días, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis días, cada mes, cada mes o cualquier número establecido de días o semanas entre medias. Alternativamente, el programa de rutina predeterminado puede implicar la administración dos veces al día durante la primera semana, seguido por cada día durante varios meses. En otras realizaciones, la invención proporciona que el/los agente(s) pueda(n) tomarse por vía oral y que el momento de la toma dependa o no de la ingesta de alimentos. Por tanto, por ejemplo, el agente puede tomarse cada mañana y/o cada tarde, independientemente de cuándo ha comido o comerá el sujeto.

Terapia de combinación

Además de usarse como monoterapia, los compuestos también pueden encontrar uso en terapias de combinación. Puede lograrse una terapia de combinación eficaz con una única composición o formulación farmacológica que incluye ambos agentes, o con dos composiciones o formulaciones distintas, administradas al mismo tiempo, en las que una composición incluye un compuesto de esta invención, y la otra incluye el/los segundo(s) agente(s). Alternativamente, la terapia puede preceder o seguir al tratamiento con el otro agente en intervalos que oscilan entre minutos y meses.

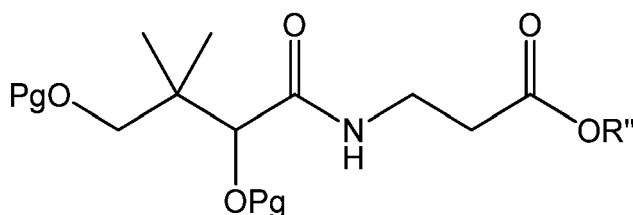
El agente o agentes adicionales pueden seleccionarse de cualquier agente o agentes útiles para tratar un trastorno neurológico, por ejemplo cualquier agente o agentes útiles para tratar una deficiencia de pantotenato cinasa, 4'-fosfopantotenato o coenzima A. En una realización, el agente o agentes adicionales son útiles en la mejora de la función cognitiva, por ejemplo, un inhibidor de acetilcolinesterasa, tal como fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, ambenonio, demarcario, rivastigmina, galantamina, donezepil, y combinaciones de los mismos. En otra realización, el agente o agentes adicionales son un quelante de hierro, tal como deferiprona, deferoxamina, deferasirox y combinaciones de los mismos.

Síntesis de fosfoderivados de pantotenato

Aún otra realización de la invención es un método de preparación de un compuesto de fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5:

(a) protegiendo ambos grupos hidroxilo de ácido pantoténico;

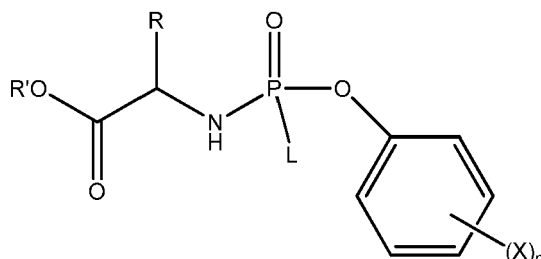
(b) esterificando el resto de ácido del ácido pantoténico protegido para formar un compuesto de fórmula:



en donde cada Pg representa independientemente un grupo protector, y R' se define como anteriormente;

(c) desprotegiendo los grupos hidroxilo;

(d) fosforilando el compuesto desprotegido con un compuesto de fórmula:

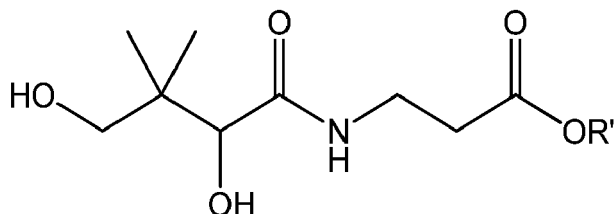


5 en la que (i) L es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno tal como cloro), (ii) R, R' y X se definen como anteriormente con respecto a la fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5 y (iii) n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

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

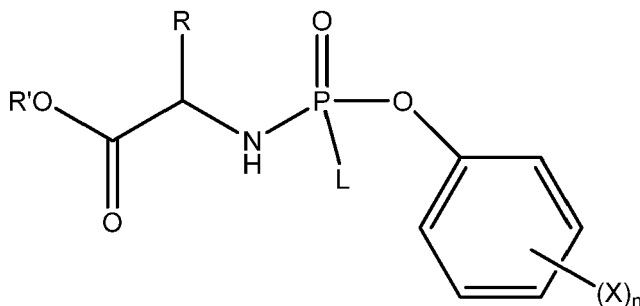
Aún otra realización es un método de preparación de un compuesto de fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5:

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



10 en la que R'' se define como anteriormente;

(b) fosforilando el compuesto esterificado con un compuesto de fórmula:

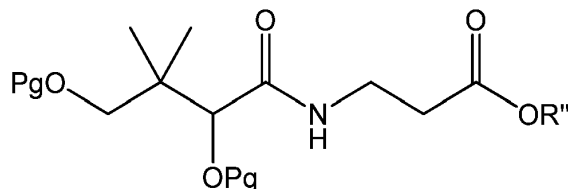


en la que (i) L es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno), (ii) R, R', X y n se definen como anteriormente con respecto a la fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5 y (iii) n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y

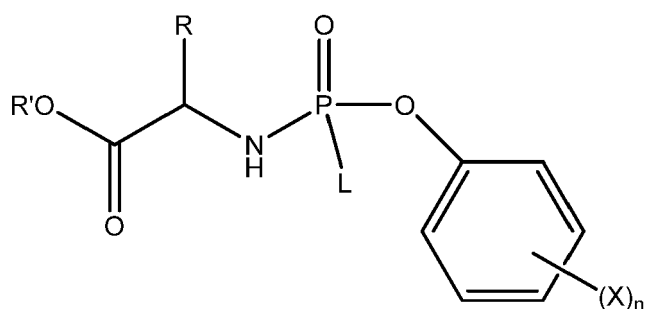
15 (c) opcionalmente, formando una sal del compuesto formado en la etapa (b). La esterificación en la etapa (a) puede realizarse sometiendo ácido pantoténico a condiciones de esterificación de Fischer.

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

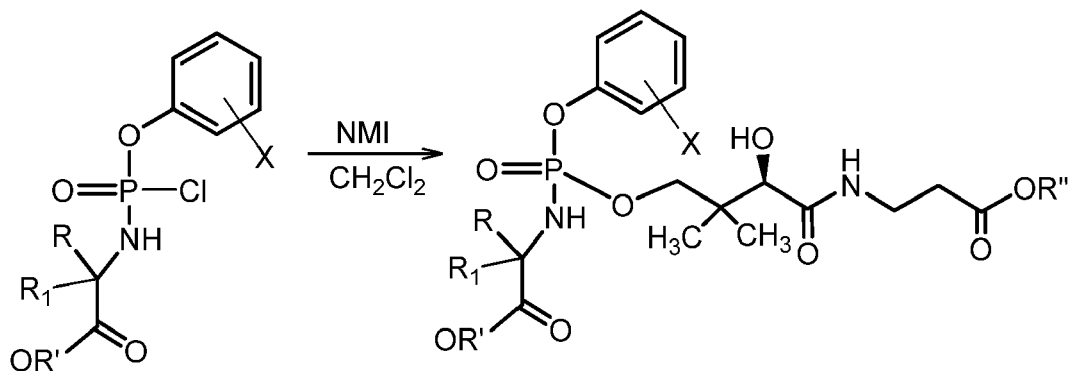
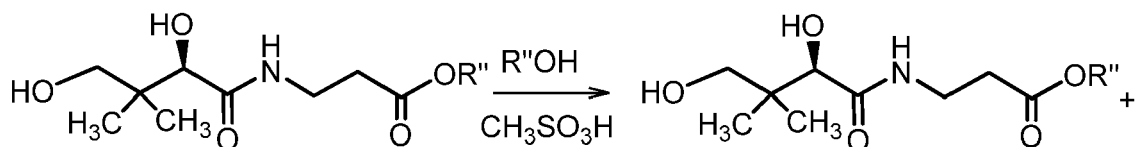
20 El compuesto de fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5 puede prepararse (a) protegiendo ambos grupos hidroxilo de ácido pantoténico, (b) esterificando el resto de ácido del ácido pantoténico protegido para formar un compuesto de fórmula:



en donde cada Pg representa independientemente un grupo protector, y R" se define como anteriormente, (c) desprotegiendo los grupos hidroxilo, (d) fosforilando el compuesto desprotegido con un compuesto de fórmula:



- 5 en la que (i) L es un grupo saliente (por ejemplo, halógeno) y (ii) R, R' y X se definen como anteriormente con respecto a la fórmula E, E1, E2, E3, E4, E5 y (iii) n es 0, 1, 2, 3, 4 o 5; y (e) opcionalmente, formando una sal del compuesto formado en la etapa (d). Este esquema de reacción se muestra a continuación (en donde L es Cl):



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

- 10 La protección y desprotección pueden realizarse mediante cualquier método conocido en la técnica, tal como los descritos en T.W. Green y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, Nueva York, 1999.

- 15 La formación de un éster (R'') puede lograrse, por ejemplo, haciendo reaccionar ácido pantoténico diprotegido con un alcohol apropiado, tratamiento con un ácido en presencia de un exceso de alcohol y dicitclohexildicarbodimida (DCC), o azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifetilfosfina (una reacción de Mitsunobu). Alternativamente, el ácido pantoténico protegido puede convertirse en el cloruro de ácido correspondiente (por ejemplo, con cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo), seguido por tratamiento con el alcohol correspondiente.

Como alternativa a las etapas (a) a (c), puede esterificarse ácido pantoténico con un alcohol de fórmula R''OH, por ejemplo, sometiendo el ácido pantoténico a condiciones de esterificación de Fischer (es decir, alcohol en exceso, y ácido catalítico bajo reflujo).

- 20 El grupo hidroxilo primario en el compuesto formado en la etapa (c) puede fosforilarse selectivamente. Véase J. D. Patrone, J. Yao, N. E. Scott, y G. D. Dotson, "Selective Inhibitors of Bacterial Phosphopantothoenylcysteine Synthetase", *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, 131, 16340-16341). Pueden usarse las condiciones descritas en D. M. Lehsten, D. N. Baehr, T. J. Lobl, y A. R. Vaino, "An Improved Procedure for the Synthesis of Nucleoside Phosphoramidates", *Organic Process Research & Development*, 2002, 6, 819-822, para esta reacción.

- 25 Opcionalmente, puede obtenerse un producto ópticamente puro realizando una separación quiral del producto final, o uno de los productos intermedios entre etapas en la síntesis.

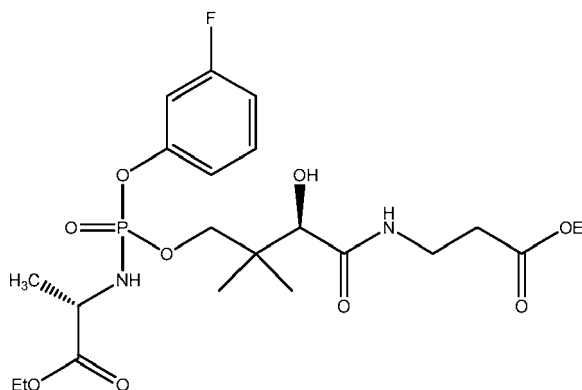
Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse modificando la ruta descrita en B. S. Ross *et al.*, "Synthesis of Diastereomerically Pure Nucleotide Phosphoramidates", *J. Org. Chem.*, 2011, 76, 8311-

8319. Esta ruta puede producir un producto ópticamente puro sin realizar una etapa de separación quiral final.

Ejemplos

EJEMPLO 1

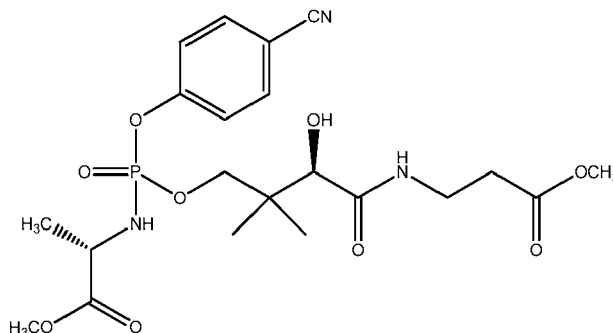
5 3-((2R)-4-(((S)-1-ETOXI-1-OXOPROPAN-2-IL)AMINO)(3-FLUOROFENOXI)FOSFORIL)OXI)-2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTANAMIDO)PROPANOATO DE ETILO (TABLA 3, COMPUESTO N.º 258)



10 Se suspende clorhidrato de éster etílico de L-alanina en CH₂Cl₂ y se trata con fosforodichloridato de 3-fluorofenilo a -10°C y bajo una atmósfera de nitrógeno. Se trata entonces la mezcla bien agitada gota a gota con *N*-metilimidazol. Tras 1 h y todavía a -10°C, se añade lentamente pantotenato de etilo en CH₂Cl₂. Se permite que la mezcla se caliente hasta temperatura ambiente, y tras 3 h, se añade metanol. Se realiza la extracción secuencialmente con HCl 1 M, agua, NaHCO₃ al 5% y salmuera. Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se evapora el disolvente. Este material puede purificarse mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando 30 g de gel de sílice y eluyendo con EtOAc/hexanos 1:1 que contenía EtOH al 5%.

EJEMPLO 2

15 3-((2R)-4-(((4-CIANOFENOXI)((S)-1-METOXI-1-OXOPROPAN-2-IL)AMINO)FOSFORIL)OXI)-2-HIDROXI-3,3-DIMETILBUTANAMIDO)PROPANOATO DE METILO (TABLA 2, COMPUESTO N.º 38)



20 Se suspende clorhidrato de éster metílico de L-alanina en diclorometano y se trata con fosfodichloridato de 4-cianofenilo a -78°C bajo una atmósfera de argón. Se añade diisopropiletamina gota a gota. Se agita la mezcla a -78°C durante 30 minutos, luego se permite que se caliente hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se enfría la mezcla hasta -5°C y se añade pantotenato de metilo gota a gota en diclorometano. Se añade entonces *N*-metilimidazol, y tras agitar a -5°C durante 30 min y temperatura ambiente durante 1 hora, se añade metanol. Se lava la mezcla secuencialmente con agua (30 ml), ácido cítrico al 5% (30 ml) y salmuera (10 ml). Se seca la fase orgánica (Na₂SO₄) y se elimina el disolvente a presión reducida. La purificación puede lograrse con una mezcla 1:1 de EtOAc:hexano.

EJEMPLO 3

PRUEBAS BACTERIANAS *IN VITRO*

30 SJ16 es una cepa de *Escherichia coli* que requiere la adición de ácido pantoténico para proliferar (es decir, tiene una mutación de manera que el ácido pantoténico es inactivo). Por tanto, sirve como ensayo útil en la determinación de si un compuesto puede rescatar un organismo deficiente en PANK, la causa de PKAN. Los compuestos de la presente invención pueden someterse a prueba para determinar la toxicidad y la capacidad de soportar el crecimiento de las cepas de *Escherichia coli* K-12 SJ16 (véase, por ejemplo, Jackowski *et al.*, J. Bacteriol., 148, 926-

932, 1981) y DV70 (véase, por ejemplo, Vallari *et al.*, J. Bacteriol., 169, 5795-5800, 1987) en condiciones permisivas y no permisivas. Se añade el compuesto de prueba en un disolvente (dimetilsulfóxido, DMSO) al medio de crecimiento a una concentración final de 8 μ M. Se añade disolvente solo (DMSO) al medio de crecimiento a una concentración final \leq 0,1% como control.

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

10 La cepa DV70 se hace crecer a 30°C (permisivo) o 42°C (no permisivo) durante 18 horas sobre medio sólido que contiene agar (1,5%), sales esenciales mínimas M9, glucosa (0,4%), metionina (50 μ g/ml) y pantotenato de calcio (1 μ M). La falta de crecimiento a 30°C indica toxicidad. El crecimiento a 42°C indica metabolismo del compuesto y posterior conversión en coenzima A por la bacteria.

15 EJEMPLO 4

Los compuestos descritos en el presente documento pueden someterse a prueba en células humanas inmortalizadas (HEK 293T). La cantidad de acetil-CoA (el resultado aguas abajo de PANK) tras la administración de los compuestos se mide mediante espectrometría de masas.

EJEMPLO 5

20 PRUEBAS *IN VIVO*

Los compuestos de la invención se sometieron a prueba para determinar su eficacia en ratones *Pank1*^{-/-} (cepa 129SvJ x antecedentes C57BL/6J), que se compararon con compañeros de camada *Pank1*^{+/+} de edad coincidente (cepa 129SvJ x C57BL/6J), con edades de 8-12 semanas. Se identificó cada ratón con una etiqueta en la oreja codificada y se pesó el primer día de las pruebas. Se administró cada compuesto a 4-5 ratones mediante inyección intraperitoneal a una dosis de 1,2 μ moles/g de peso corporal en 5 μ l de dimetilsulfóxido una vez al día durante 5 días, y entonces se sometieron a ayuno los ratones durante la noche, se pesaron y se sacrificaron. Los ratones sin tratar recibieron 5 μ l de dimetilsulfóxido una vez al día durante 5 días y luego se sometieron a ayuno durante la noche antes del pesaje y el sacrificio. Se extirparon los hígados de cada ratón, se congelaron inmediatamente alícuotas en nitrógeno líquido y se almacenaron a -80°C. En el plazo de 7 días, se descongelaron en hielo muestras de hígado, se pesaron y se analizaron para determinar el contenido en coenzima A tal como se describe a continuación. Se indicó la eficacia mediante un aumento estadísticamente significativo en los niveles de coenzima A en hígado en los ratones *Pank1*^{-/-} en comparación con el hígado de ratones *Pank1*^{-/-} sin tratar y mediante una equivalencia en la comparación con los niveles de coenzima A en ratones *Pank1*^{+/+} sin tratar.

35 Mediciones de CoA: Extracción de fibroblastos e hígado y derivatización de coenzima A antes de la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC)

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

40 Se homogeneizó el hígado (20-50 mg) en 2 ml de KOH 1 mM, y se ajustó el pH a 12 con KOH 0,25 M. Se desprendieron por raspado los fibroblastos de la placa de cultivo y se recogieron en 1 ml de agua, que se transfirió a 200 μ l de NaOH 0,25 M. Se incubó entonces el homogeneizado de hígado a 55°C durante 2 horas y se incubaron las células de fibroblastos durante 1 hora a 55°C. Se ajustó el pH a pH 8 con Trizma-HCl 1 M, y se añadieron 10 μ l de monobromobimano 100 mM (mBBr, Life Technologies, NY) durante 2 horas en la oscuridad. Se acidificó la reacción con ácido acético, y se centrifugó a 500 g durante 15 minutos. Entonces se añadió el sobrenadante a una columna de 2-(2-piridil)etilo (Supelco), que se equilibró con 1 ml de metanol al 50%/ácido acético al 2%. Se lavó la columna con 2 x 1 ml de metanol al 50%/ácido acético al 2% y 1 ml de agua. Las muestras se eluyen con 2 x 1 ml de formiato de amonio 50 mM en etanol al 95%. Se evaporaron las muestras bajo nitrógeno y se resuspendieron en 300 μ l de agua. Se centrifugaron las muestras a través de un filtro de tubo de centrifuga Spin-X (0,22 μ m, acetato de celulosa, Costar) para eliminar cualquier precipitante antes de la HPLC.

Cuantificación de coenzima A mediante HPLC

55 Se separó el derivado de mBBr de la coenzima A mediante HPLC de fase inversa usando una columna Gemini C₁₈ de 3 μ m (150 x 4,60 mm) de Fenomenex (Torrance, CA). El sistema de cromatografía usado era un módulo de separación Waters e2695 con un detector de UV/Vis y controlado por el software Empower 3. El disolvente A era fosfato de potasio 50 mM pH 4,6, y el disolvente B era el 100% de acetonitrilo. Se inyectaron 20 μ l de muestra sobre

la columna, y la velocidad de flujo era de 0,5 ml/min. El programa de HPLC es el siguiente: mezcla de disolventes de partida del 90% de A / el 10% de B, de 0 a 2 min isocrático con el 10% de B, de 2 a 9 min de gradiente lineal desde el 10% de B hasta el 25% de B, de 9 a 23 min de gradiente cóncavo desde el 25% de B hasta el 40% de B, de 23 a 25 min de gradiente lineal desde el 40% hasta el 10%, y de 25 a 30 min isocrático con el 10% de B. Se fijó el detector a λ 393 nm. Se integró el área bajo el pico de coenzima A derivatizada con mBBr y se comparó con una curva de concentración patrón de mBBr-Coenzima A preparada a partir de coenzima A comercial.

En la tabla 4 a continuación se muestran los niveles de coenzima A (CoA) en ratones *Pank1*^{-/-} tratados como porcentaje de los niveles de CoA en ratones *Pank1*^{-/-} sin tratar.

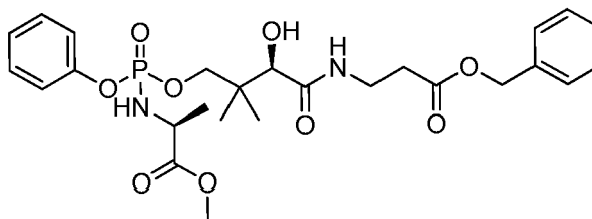
Tabla 4

N.º de compuesto	AA (R)	R'	R''	X	CoA (% de KO)
22	L-Ala	Me	Bn	N/A	100
(no dentro del alcance de la invención)					
(no dentro del alcance de la invención)					
253	L-Ala (R = Me)	Bn	Bn	p-OMe	675
254	L-Ala (R = Me)	Bn	Et	p-OMe	2200
255	L-Ala (R = Me)	Me	Me	p-OMe	200
256	L-Ala (R = Me)	Et	Et	p-OMe	237,5
257	L-Ala (R = Me)	Et	Bn	p-OMe	200

(en la que AA representa el aminoácido del que se deriva la cadena lateral "R", Et es etilo, Me es metilo, nBu es n-butilo, MeCyPr es metilciclopropilo (es decir, -CH₂-ciclopropil), Bn es bencilo, iPr es isopropilo, neoPent es neopentilo, L-Ala es L-alanina, Gly es glicina, L-Trp es L-triptófano y L-Val es L-valina). N/A=no aplicable.

EJEMPLO 6 (no dentro del alcance de la invención)

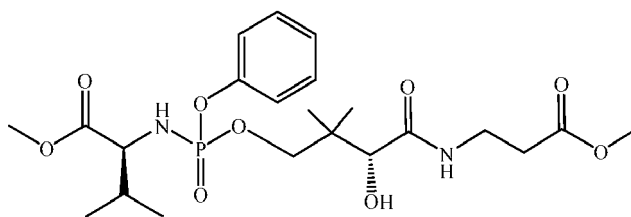
3-((2R)-2-HIDROXI-4-(((S)-1-METOXI-1-OXOPROPAN-2-IL)AMINO)(FENOXI)FOSFORIL)OXI)-3,3-DIMETILBUTANAMIDO)PROPANOATO DE BENCILO (TABLA 1, COMPUESTO N.º 22)



Se trató una suspensión de clorhidrato de L-alaninato de metilo (1 eq.) en DCM seco (0,34 M) a -70°C con diclorofosforiloxibenceno (1 eq.). Se añadió una disolución (4,4 M) de Et₃N (2,0 eq.) en DCM seco y se agitó la suspensión blanca resultante durante 30 min a -70°C antes de calentarse hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 min, se enfrió la mezcla hasta -10°C y se añadió gota a gota una disolución (2,5 M) de (R)-3-(2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanamido)propanoato de bencilo (1,1 eq.) en DCM. Entonces se añadió una disolución (4,4 M) de NMI (2,0 eq) recién destilado y se dejó agitar la mezcla resultante durante 0,5 h a -10°C, luego se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. Se extinguió la reacción mediante la adición de MeOH y luego se diluyó con DCM. Se lavó la fase orgánica secuencialmente con agua, ácido cítrico al 5% y salmuera, luego se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró la fase orgánica filtrada a vacío para obtener el residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ usando DCM/EtOAc para producir una mezcla (30:70*) de diaestereoisómeros del compuesto del título como un aceite incoloro (20%). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 7,40-7,72 (m, 7 H), 7,23-7,16 (m, 4H), 5,15 y 5,14* (s, 2H), 4,22-4,03 (m, 2H), 3,96 y 3,80* (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,60-3,50 (m, 2H), 2,62-2,59 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 3H), 1,09 (s, 3H), 0,81 (s, 3H); ³¹P-RMN (400 MHz, CDCl₃, 300K) δ 5,93* y 5,43.

EJEMPLO 7 (no dentro del alcance de la invención)

(2S)-2-[[[(3R)-3-HIDROXI-4-[(3-METOXI-3-OXOPROPIL)AMINO]-2,2-DIMETIL-4-OXOBUTOXI]-FENOXIFOSFORIL]AMINO]-3-METILBUTANOATO DE METILO (TABLA 1, COMPUESTO N.º 21)

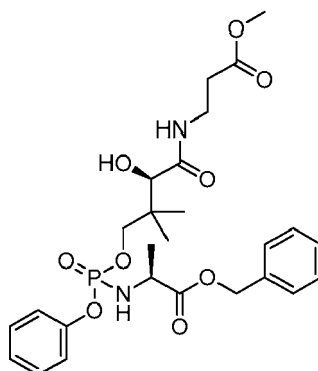


Se preparó el compuesto siguiendo el mismo procedimiento experimental que se describió en el ejemplo 6.

5 Rendimiento: 2%. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 7,35-7,31 (m, 3H), 7,19-7,17 (m, 2H), 4,14-4,12 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,60-3,51 (m, 3H), 2,55-2,53 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 0,96-0,94 (d, 3H, $J=9,89$ Hz), 0,91-0,89 (d, 3H, $J=6,89$ Hz), 0,80 (s, 3H); $^{31}\text{P-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 7,08.

EJEMPLO 8 (no dentro del alcance de la invención)

(((R)-3-HIDROXI-4-((3-METOXI-3-OXOPROPIL)AMINO)-2,2-DIMETIL-4-OXOBUTOXI)(FENOXI)FOSFORIL)-L-ALANINATO DE BENCILO (TABLA 1, COMPUESTO 24)



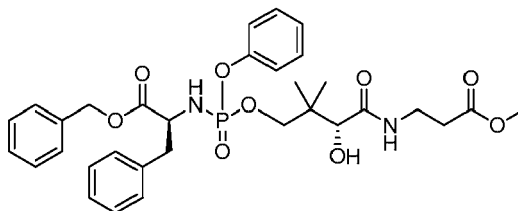
10

Se preparó el compuesto siguiendo el mismo procedimiento experimental que se describió en el ejemplo 6.

15 Rendimiento: 63,8%. Razón diastereomérica 54:46. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 7,35-7,29 (m, 6H), 7,19-7,14 (m, 4H), 5,16* y 5,15 (s, 2H), 4,18-4,12 (m, 2H), 3,94* y 3,79 (s, 1H), 3,68* y 3,67 (s, 3H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,59-3,50 (m, 2H), 2,60-2,49 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,08 y 1,07* (s, 3H), 0,81* y 0,79 (s, 3H); $^{31}\text{P-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 5,93 y 5,41*; UPLC tR 1,77 min y 1,80* min; EM (ES+) m/z 551 (M+H)+.

EJEMPLO 9 (no dentro del alcance de la invención)

(((R)-3-HIDROXI-4-((3-METOXI-3-OXOPROPIL)AMINO)-2,2-DIMETIL-4-OXOBUTOXI)(FENOXI)FOSFORIL)-L-FENILALANINATO DE BENCILO (TABLA 1, COMPUESTO 27)



20 Se preparó el compuesto siguiendo el mismo procedimiento experimental que se describió en el ejemplo 6.

Rendimiento: 34%. Razón diastereomérica 52:48. $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 7,34-7,00 (m, 32H), 5,11 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,32-4,21 (m, 2H), 4,03-4,17 (m, 1H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,59-3,48 (m, 8H), 2,99-2,90 (m, 5H), 2,50-2,56 (m, 4H), 1,03 (s, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,78 (s, 3H), 0,64 (s, 3H); $^{31}\text{P-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 300K) δ 6,11 y 5,40*.

25 EJEMPLO 10

ENSAYO DE CÉLULAS DE NEUROBLASTOMA

Los compuestos descritos en el presente documento pueden someterse a prueba en células silenciadas PANK2

(células de neuroblastoma humano IMR32). La cantidad de CoASH tras la administración de los compuestos se mide mediante CL-EM/EM.

Cultivo celular

5 Se cultivaron células IMR32 de neuroblastoma humano (ATCC) en MEM (Invitrogen) complementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, penicilina-estreptomicina al 1%, piruvato de sodio 1 mM, aminoácidos no esenciales 1 mM y bicarbonato de sodio 1,5 g/l.

Se cultivaron células HEK-293T de riñón embrionario humano (ATCC) en DMEM complementado con suero bovino fetal al 10%, glutamina 1 mM, penicilina-estreptomicina al 1%.

Se mantuvieron las células a 37°C bajo el 5% de CO₂.

10 Establecimiento de un modelo celular de PANK2^{-/-}

15 Para la expresión de ARNhp lentiviral, se transfectaron células HEK-293T de riñón embrionario humano (ATCC) con los constructos de pGFP-Lenti-ARNhp y plásmidos de empaquetamiento apropiados según el protocolo del fabricante (Origene Technologies, Inc.). Se usaron para la transfección 4 vectores de expresión de ARNhp específicos de gen diferentes diseñados contra múltiples variantes de corte y empalme de PANK2 (ID de gen 80025). Se usaron un constructo de ARNhp sin silenciamiento (ARNhp desordenado) y un vector vacío que expresaba GFP solo como controles negativos. Se usó la etiqueta de GFP subclonada en los vectores lentivirales para monitorizar la eficacia de transfección.

Se sembraron en placa células IMR32 sobre placas de 150 cm 48 h antes de la transducción con partículas lentivirales.

20 Tres días después de la transducción se eliminó el medio y se reemplazó por medio nuevo que contenía puromicina 1 µg/µl. Se reemplazó el medio cada 48 h. Se evaluaron los niveles de expresión de PANK2 en clones seleccionados mediante análisis de inmunotransferencia de tipo Western.

Ensayo basado en células sobre células PANK2^{-/-}

25 Se sembraron en placa células sobre placas de cultivo de 6 pocillos. Tras 72 horas, se diluyeron los compuestos en DMSO y se añadieron al medio de cultivo de manera que la concentración de disolvente final era del 0,1% (v/v). Se prepararon de manera reciente disoluciones madre y de trabajo de vehículo y compuestos antes el tratamiento de las células. Se trataron las células con 50 µM de compuestos y se incubaron a 37°C durante 24 horas. Se repitió el tratamiento tras 24 horas con compuesto recién disuelto y se incubaron adicionalmente las células a 37°C durante 24 horas adicionales. Antes del análisis de los niveles de coenzima A, se cosecharon las células, se contaron y se recogieron en un tubo Falcon de 15 ml y se centrifugaron a 200xg durante 5 min a 4°C. Se eliminó el sobrenadante y se lavó el sedimento celular en 10 ml de PBS enfriado con hielo. Tras la centrifugación y la eliminación del sobrenadante, se congeló rápidamente el sedimento celular en nitrógeno líquido y se almacenó a -80°C hasta su análisis.

Método de CL-EM/EM para la determinación de CoASH en células de neuroblastoma

35 Se extrajo el sedimento celular con ácido trifluoroacético al 20% en agua, se secó bajo nitrógeno y se reconstituyó con ácido fórmico al 0,1% en agua que contenía como patrón interno. Se realizó CL-EM/EM usando una HPLC Agilent (serie 1100, EE.UU.). El sistema de CL se interconectó con un espectrómetro de masas de cuadrupolo triple API-4000 Q-Trap (AB Sciex, Toronto, Canadá) equipado con una fuente de ionización TurbolonSpray que funcionaba en modo de ión positivo. Se usó la versión del software Analyst™ 1.6 (AB Sciex, Toronto, Canadá) para la adquisición y el procesamiento de datos. Se separó CoASH usando una columna Luna C18 (4,6 x 50 mm; tamaño de partícula de 5 µm, Waters), columna a temperatura ambiente y velocidad de flujo de 0,8 ml/min. El volumen de inyección era de 20 µl. Las fases móviles consistían en acetato de amonio 10 mM en agua pH 7 (fase móvil A) y acetonitrilo:isopropanol 90:10 (fase móvil B). Se realizó la elución usando un gradiente comenzando al 2% de B, manteniendo al 2% de B hasta 0,25 min, aumentando hasta el 98% de B a 2,5 min, manteniendo al 98% de B hasta 45 3,0 min, regresando al 2% de B a 3,5 min y manteniendo al 2% de B hasta 6,1 min. Los iones precursores y transiciones de MRM usados fueron: CoASH *m/z* 768,3 → 261,6 y 768,3 → 428,6.

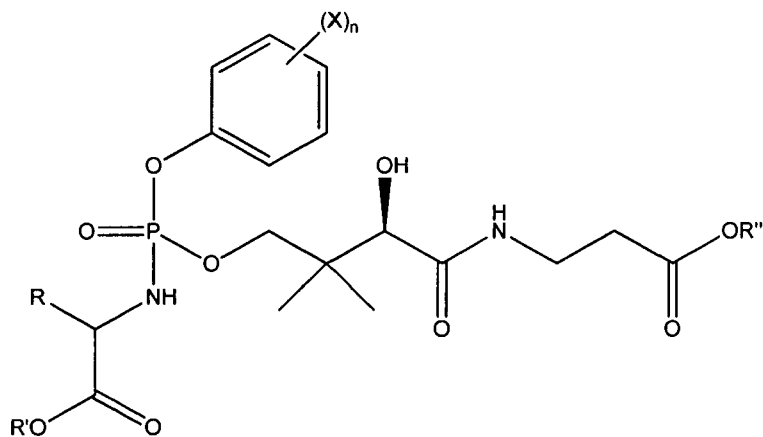
Los resultados para compuestos ilustrativos no cubiertos por la fórmula E y sometidos a prueba en células silenciadas PANK2 se notifican en la siguiente tabla (tabla 5). Los resultados se expresan como aumento en veces en los niveles de CoA (cuantificación por CLEM de CoASH libre tal como se describió anteriormente).

50 Tabla 5

N.º de compuesto	AA (R)	R'	R''	Niveles de CoA (veces con respecto a tratado con vehículo)
------------------	--------	----	-----	--

REIVINDICACIONES

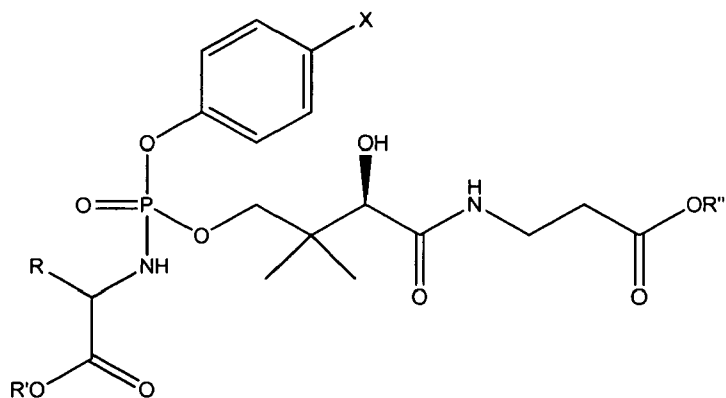
1. Compuesto que tiene la fórmula:



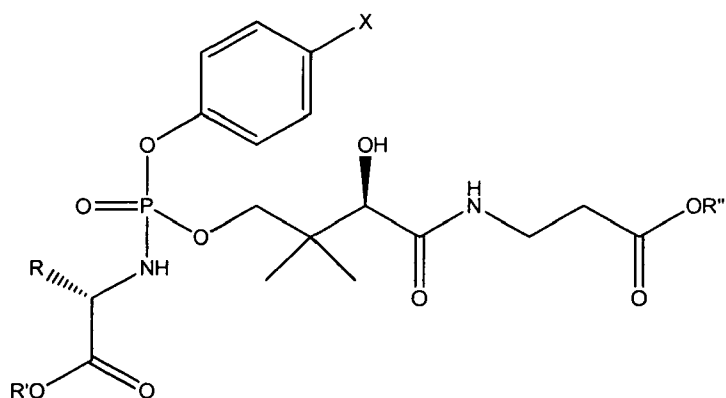
Fórmula E

- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que
R es una cadena lateral de aminoácido;
- cada aparición de X es, independientemente, halógeno, alquilo, alquenilo, alquilo halogenado, -CN, -NO₂, -C(O)₂R¹, -C(O)R¹ u -OR²;
- n es 1, 2, 3, 4 o 5;
- 10 cada aparición de R¹ es independientemente alquilo C₁₋₆;
- cada aparición de R² es independientemente alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, arilo o polietilenglicol (PEG), cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- 15 R' es alquilo C₁₋₂₀, alquenilo C₂₋₂₀, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquilalquilo, cicloalquenilalquilo, arilo, arilalquilo, heterociclilo, heteroarilo, heterocicilalquilo o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; y
- 20 R'' es alquilo C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂₋₂₀ sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilo sustituido o no sustituido, cicloalquilalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquenilalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicilalquilo sustituido o no sustituido, heteroarilalquilo sustituido o no sustituido o PEG, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.
2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 1.
3. Compuesto según la reivindicación 1, en el que n es 2.
4. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R es H, alquilo C₁₋₆ o heteroarilalquilo.
- 25 5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R es alquilo C₁₋₆.
6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que alquilo C₁₋₆ es metilo o isopropilo.
7. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R es H.
8. Compuesto según la reivindicación 4, en el que R es heteroarilalquilo.
9. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R' es alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.
- 30 10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que R' es alquilo C₁₋₆, bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.
11. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que R'' es alquilo C₁₋₆, aralquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que R" es alquilo C₁-C₆, bencilo, ciclohexilo o metilciclopropilo, cada uno de los cuales está sustituido opcionalmente con uno o más halógenos.
13. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que cada aparición de X es, independientemente, Cl, F, -CF₃, -CN, -NO₂, -C(O)₂Me o -C(O)Me.
- 5 14. Compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que el compuesto de fórmula E tiene la fórmula E2 o E3:



Fórmula E2



Fórmula E3

- 10
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
15. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en un método de tratamiento de neurodegeneración asociada a pantotenato cinasa en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto.
17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, para su uso en un método de tratamiento de un sujeto que tiene neurodegeneración con acumulación de hierro en el cerebro, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto.