

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 921**

51 Int. Cl.:

C07F 9/09 (2006.01)

A61K 31/661 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.10.2014 PCT/EP2014/073258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2015 WO15063177**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.10.2014 E 14790616 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2019 EP 3066106**

54 Título: **Derivados de panteteína estables para el tratamiento de la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN) y métodos para la síntesis de tales compuestos**

30 Prioridad:

04.11.2013 EP 13191457

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

21.02.2020

73 Titular/es:

ACIES BIO D.O.O. (33.3%)

Tehnoski park 21

1000 Ljubljana, SI;

RIJKSUNIVERSITEIT GRONINGEN (33.3%) y

ACADEMISCH ZIEKENHUIS GRONINGEN (33.3%)

72 Inventor/es:

JENKO, BRANKO;

KOSEC, GREGOR;

PETKOVIC, HRVOJE;

PODGORSEK BERKE, AJDA;

PAHOR, JERCA;

CUSAK, ALEN;

SIBON, ODA CORNELIA MARIA y

SRINIVASAN, BALAJI

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 743 921 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 panteteína estables para el tratamiento de la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN) y métodos para la síntesis de tales compuestos

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a derivados de panteteína, su síntesis y usos médicos de estos.

Antecedentes de la invención

10

La neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN) es una enfermedad neurodegenerativa genética poco frecuente. La enfermedad tiene como causa a mutaciones en el gen que codifica la pantotenato quinasa 2 (PANK2). La pantotenato quinasa 2 fosforila el pantotenato a 4'-fosfopantotenato en la vía de biosíntesis *de novo* de la coenzima A. En los pacientes con PKAN, PANK2 (una de las cuatro isoformas de PANK conocidas en seres humanos y localizada en las mitocondrias) se encuentra afectada y conduce a la neurodegeneración severa y la muerte prematura (Zhou, B. y otros Nat. Genet., 2001, 28, 345).

15

El pantotenato, el 4'-fosfopantotenato, la panteteína y la 4'-fosfopanteteína se han sugerido como agentes potenciales para el tratamiento de PKAN. Por ejemplo, el 4'-fosfopantotenato y la 4'-fosfopanteteína, ambos intermediarios de la vía metabólica de CoA posteriores a la etapa de la pantotenato quinasa, se concibieron como opciones de tratamiento potenciales para PKAN (Zhou, B. y otros Nat. Genet., 2001, 28, 345, documento WO 2003/008626). Se ha demostrado que la pantetina (el disulfuro de la panteteína) rescata un modelo de PKAN en *Drosophila* (Rana, A. y otros, PNAS, 2010, 107, 6988).

20

El uso y la prueba de derivados fosforilados de pantotenato y panteteína se ven obstaculizados por la falta de métodos de preparación y procedimientos de purificación adecuados. La mayor parte de la investigación sobre la síntesis de varios derivados fosforilados del ácido pantoténico se realizó hace mucho tiempo, cuando la disponibilidad de técnicas analíticas era limitada. Por lo tanto, en muchos casos la estructura y la pureza de los productos simplemente se asumieron, pero no se establecieron de cualquier otra manera. Además, en la mayor parte de los casos, los procedimientos no están bien descritos y su reproducibilidad es cuestionable (King, T.E. y otros J. Biol. Chem., 1951, 191, 515; King, T.E. Science, 1950, 112, 562; J. Baddiley y E.M. Thain, J. Chem. Soc., 1953, 1610; Kopelevich, V.M., Khim. Farm. Zh., 1967, 11, 26; Hashimoto, Chem. Lett., 1972, 595).

25

30

Recientemente, se describió una síntesis química del 4'-fosfopantotenato. El método de síntesis descrito es un procedimiento de síntesis tedioso en 6 etapas (Strauss y otros, Biochemistry, 2004, 43, 15520). En la misma publicación se describe un método de síntesis más antiguo para la 4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopantotenoil cisteína.

35

Aunque la pantetina es un compuesto potente que rescata el modelo de PKAN en *Drosophila*, en el suero la pantetina se convierte rápidamente mediante panteteinasas a vitamina B5 y cisteamina (Wittwer y otros, J. Clin. Invest., 1985, 76, 1665) y por lo tanto es menos probable que el compuesto pantetina sea un tratamiento eficaz para PKAN. Esto lo confirman nuestras propias observaciones no publicadas.

40

Aunque ya se ha especulado sobre el uso médico de la 4'-fosfopanteteína, hasta ahora no se ha concebido un uso médico de los derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína. En particular, no se ha sugerido que tales compuestos puedan ser útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como PKAN.

45

Como miembro del grupo de derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína, la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína se ha descrito estructuralmente (Lee, C-H. y Sarma, R.H., JACS, 1975, 97, 1225). Sin embargo, no se ha informado un método de síntesis química económicamente viable, o un posible uso médico para este compuesto.

50

La (S)-benzoil-4'-fosfopanteteína se ha descrito como un intermediario en la síntesis de derivados de CoA (documento WO2012/17400). Sin embargo, no se concibió un uso farmacéutico de este compuesto.

Se conocen métodos para aumentar la eficacia de los compuestos en el tratamiento médico, en particular métodos para aumentar la capacidad de los compuestos farmacéuticos de penetrar a través de las membranas, o la barrera hematoencefálica. Con frecuencia se descubrió que el uso médico de los compuestos fosforilados está limitado por la poca capacidad de los compuestos de penetrar las membranas celulares. Esto se ha atribuido a la carga negativa en el grupo fosfato que no pasa con facilidad a través de las membranas celulares. Por lo tanto, el enmascaramiento del grupo fosfato, para producir una forma neutralizada, y el uso del compuesto enmascarado como un profármaco, permiten el suministro del medicamento al interior de las células, donde las esterasas presentes en las células pueden escindir posteriormente los grupos de protección de los grupos fosfato, para liberar la forma activa del fármaco. De este modo puede aumentarse la biodisponibilidad de compuestos fosforilados biológicamente activos (Schultz, K. Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 885). Los grupos de enmascaramiento usados comúnmente para este propósito son grupos aciloxialquilo, tales como pivaloioximetilo (POM) y acetoximetilo (AM). Específicamente los derivados de POM han demostrado ser estables en tampón y plasma.

60

65

Resumen de la invención

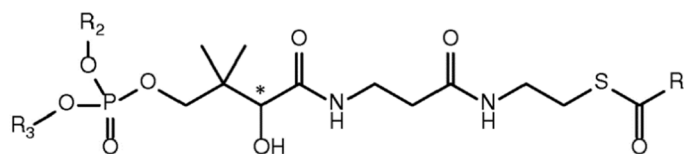
En este contexto, es un objetivo de la invención proporcionar compuestos estructuralmente novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como PKAN. Otro objetivo de la invención es proporcionar compuestos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como PKAN, cuyos compuestos son más eficaces en el tratamiento de la enfermedad. Otro objetivo de la invención es proporcionar compuestos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, tales como PKAN, cuyos compuestos tienen menos efectos secundarios, por ejemplo, muestran menor toxicidad, cuando se trata la enfermedad. Un objetivo adicional de la invención es proporcionar compuestos novedosos útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, cuyos compuestos son más estables en el suero humano.

Otro objetivo de la invención es proporcionar usos médicos novedosos de compuestos derivados de intermediarios de la vía de biosíntesis de la coenzima A. La presente invención se refiere además a compuestos de la invención para usar en métodos de tratamiento y a medicamentos útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, tales como PKAN. La invención se refiere además a métodos de síntesis eficaces para compuestos de la invención y compuestos útiles en los métodos de tratamiento de la invención.

En una modalidad, la presente invención se refiere a derivados de tipo tioéster de la 4'-fosfopanteteína, tales como las (S)-acil-4'-fosfopanteteínas, es decir, derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína, y su uso para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos, tales como PKAN.

La presente invención se refiere además a métodos de síntesis de (S)-acil-4'-fosfopanteteínas y otros diversos derivados de 4'-fosfopanteteína.

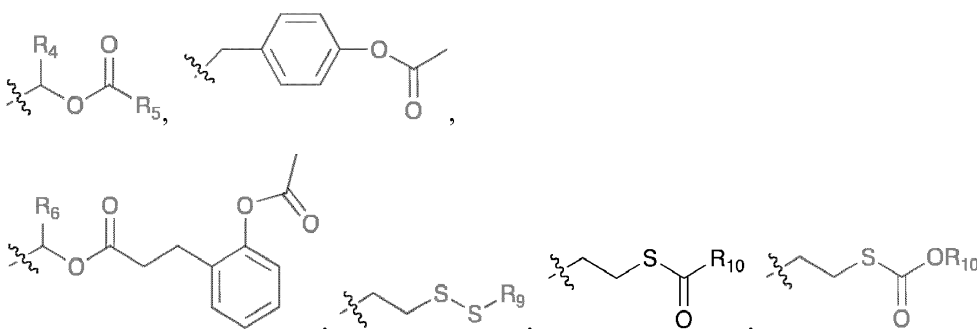
La presente invención se refiere por lo tanto a un compuesto que tiene la fórmula estructural:



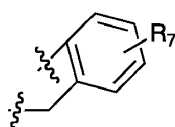
(Estructura I),

en donde:

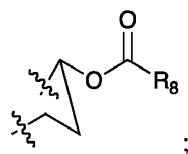
R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, tal como *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo; R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -metilo, -etilo, -fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloioximetilo (POM),



R₂ y R₃ forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



y



5

en donde

R₄ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo;

R₅ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

10 R₆ es -H, -alquilo, o -CH₂(CO)OCH₃;

R₇ es -H, -alquilo o -halógeno;

R₈ es -H, -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R₉ es -H, -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₁₀ es -H, -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

15 Cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

20 Los grupos alquilo preferidos en las definiciones anteriores son -metilo, -etilo, -propilo, -butilo, preferentemente *t*-butilo.

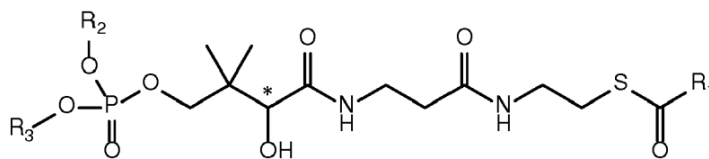
Generalmente se prefiere el estereoisómero D de la Estructura I.

25 En las estructuras de la invención, una línea recta debajo de una línea ondulada denota el enlace covalente del residuo respectivo a la Estructura I.

En modalidades preferidas, R₂ y R₃ son residuos idénticos. Las estructuras bis-POM y bis-AM se prefieren particularmente.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula estructural:

30



35

(Estructura I),

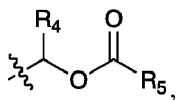
40 en donde:

R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, por ejemplo *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo;

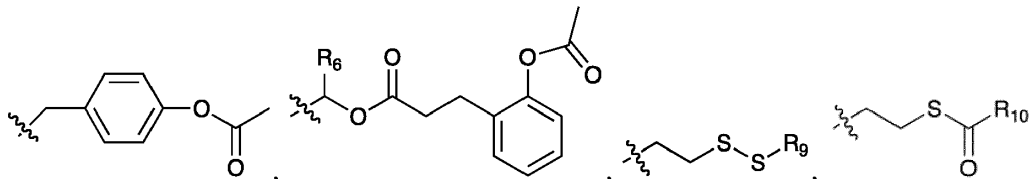
45

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -H, -metilo, -etilo, -fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloioximetilo (POM),

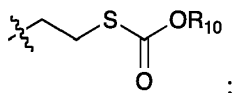
50



55



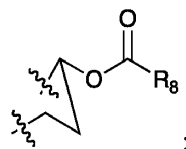
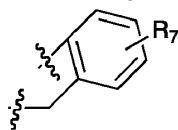
60



65

o

R₂ y R₃ forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



5

y

10

15

en donde

R₄ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₅ es -H o -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo, con la máxima preferencia -metilo, o *t*-butilo;

R₆ es -H, -alquilo o -CH₂(CO)OCH₃;

R₇ es -H o -alquilo o -halógeno;

20

R₈ es -H o -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R₉ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

R₁₀ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

Cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido,

25

arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

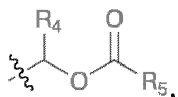
o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta; para usar como un medicamento.

30

En modalidades particularmente preferidas de cualquier aspecto de la invención, R₂ y R₃ son ambos -etilo o ambos -fenilo. En otras modalidades preferidas, R₂ es -etilo y R₃ es -fenilo, o R₃ es -etilo y R₂ es -fenilo.

En una segunda modalidad preferida, R₂ y R₃ son ambos

35

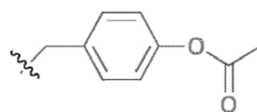


40

donde R₄ es -H, metilo; R₅ es alquilo, tal como metilo o *t*-butilo. Preferentemente R₄ es -H y R₅ es -metilo. Por lo tanto, R₂ y R₃ pueden ser ambos acetoximetilo (AM). En otra modalidad, R₄ es -H y R₅ es *t*-butilo. Por lo tanto, R₂ y R₃ pueden ser ambos pivaloioximetilo (POM).

En una tercera modalidad preferida, R₂ y R₃ son ambos

45

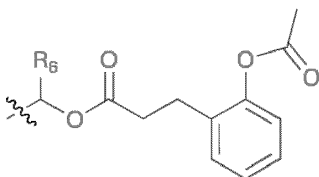


50

(acetoxibencilo).

En una cuarta modalidad preferida, R₂ y R₃ son ambos

55

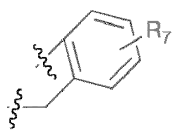


60

en donde R₅ es -H, -alquilo o -CH₂(CO)OCH₃.

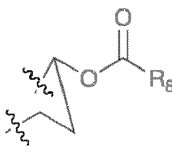
En una quinta modalidad preferida, el grupo fosfato forma un fosfato cíclico de acuerdo con la siguiente estructura:

65



5

en donde R₇ es alquilo o halógeno o el fosfato cíclico incluye:

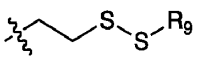


10

en donde R₈ es *t*-butilo.

15

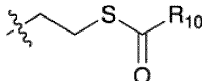
En una sexta modalidad, R₂ y R₃ son ambos S-[(2-hidroxi)etil]sulfidil]-2-tioetilo (DTE), o



20

en donde R₉ es alquilo, preferentemente -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, tal como *t*-butilo.

En una séptima modalidad preferida, R₂ y R₃ son ambos S-acil-2-tioetilo (SATE), o



25

en donde R₁₀ es alquilo, preferentemente -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, tal como *t*-butilo

30

Los grupos alquilo preferidos son -metilo, -etilo, -propilo, -butilo, preferentemente *t*-butilo. En una modalidad, R₁ es metilo. En una modalidad, R₁ es metilo y R₂ y R₃ son cada uno H.

Generalmente se prefiere el estereoisómero D de la Estructura I.

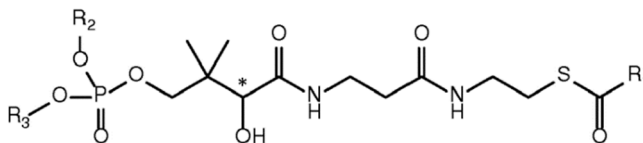
35

La sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal de calcio.

En modalidades preferidas, dicho medicamento es útil en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, epilepsia o cáncer; preferentemente una enfermedad neurodegenerativa o epilepsia; aun con mayor preferencia una enfermedad neurodegenerativa. En modalidades particularmente preferidas, la enfermedad neurodegenerativa es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN).

40

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural:



45

(Estructura I),

50

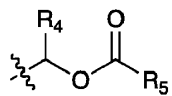
en donde:

R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, por ejemplo *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo;

55

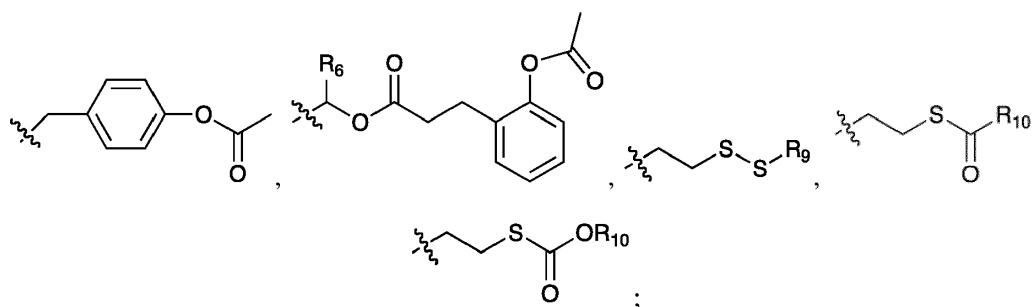
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -H, -metilo, -etilo, - fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloioximetilo (POM),

60



65

5



10

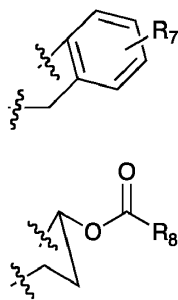
15

R_2 y R_3 forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:

20

y

25



en donde

R_4 es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R_5 es -H o -alquilo, preferentemente C_1 - C_4 alquilo, con la máxima preferencia -metilo, o *t*-butilo;

R_6 es -H, -alquilo o $-CH_2(CO)OCH_3$;

R_7 es -H o -alquilo o -halógeno;

R_8 es -H o -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R_9 es -H, -alquilo, preferentemente C_1 - C_4 alquilo;

35

R_{10} es -H, -alquilo, preferentemente C_1 - C_4 alquilo;

Cada uno de R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta; y

40

un portador, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

En algunas modalidades, R_1 es metilo. En algunas modalidades, R_1 es metilo y R_2 y R_3 son cada uno H.

En algunas modalidades, el compuesto es un estereoisómero D.

45

En algunas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta es una sal de calcio.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica está en forma oral.

50

En algunas modalidades, la composición farmacéutica es una tableta o una cápsula.

Por lo tanto, en la presente descripción se describe un método para el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, epilepsia o cáncer (preferentemente una enfermedad neurodegenerativa o epilepsia; aun con mayor preferencia una enfermedad neurodegenerativa) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención como se describió anteriormente. En modalidades particularmente preferidas, la enfermedad neurodegenerativa es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN).

55

En la presente descripción se describe además un método para producir un compuesto de la invención como se describió anteriormente, dicho método comprende la etapa de hacer reaccionar el 4'fosfopantotenato con una mercaptoetilamina (S)-sustituida para producir 4'-fosfopanteteína (S)-sustituida.

60

En modalidades preferidas el método incluye la conversión enzimática del pantotenato a 4'-fosfopantotenato antes de la etapa de hacer reaccionar el 4'fosfopantotenato con una mercaptoetilamina (S)-sustituida (por ejemplo, (S)-tritol-mercaptoetilamina) para producir 4'-fosfopanteteína (S)-sustituida (por ejemplo, (S)-tritol-4'-fosfopanteteína).

65

En modalidades preferidas el método comprende además convertir la 4'-fosfopanteteína (S)-sustituida (por ejemplo, (S)-tritol-4'-fosfopanteteína) a 4'-fosfopanteteína.

En modalidades preferidas el método comprende además convertir la 4'-fosfopanteteína por tioesterificación a (S)-acil-4'-fosfopanteteína (por ejemplo, a (S)-acetil-4'-fosfopanteteína).

En modalidades preferidas el método comprende además la formación de un éster fosfato de dicha (S)-acil-4'-fosfopanteteína con un éster de clorometilo o un éster de yodometilo de un ácido carboxílico.

En la presente descripción se describe además un método para producir un compuesto de la invención como se describió anteriormente, dicho método comprende las etapas de a) hacer reaccionar el pantotenato con una mercaptoetilamina (S)-sustituida para producir panteteína (S)-sustituida, b) hacer reaccionar la panteteína S-sustituida con un agente fosforilante tal como el clorofosfato de dibencilo para obtener un éster fosfato de 4'-fosfopanteteína S-sustituida tal como S-tritol-4'-dibencilfosfopanteteína y c) convertir dicho éster fosfato de 4'-fosfopanteteína (S)-sustituida (por ejemplo, (S)-tritol-4'-dibencilfosfopanteteína) a 4'-fosfopanteteína.

El (S)-sustituyente puede ser cualquiera de los grupos protectores de tiol, conocidos en la bibliografía, que usualmente dan como resultado un enlace tioéter o tioéster, por ejemplo el grupo tritol bencilo, benzoilo, estearoilo o palmitoilo.

En modalidades preferidas el método comprende además convertir la 4'-fosfopanteteína por tioesterificación a (S)-acil-4'-fosfopanteteína (por ejemplo, a (S)-acetil-4'-fosfopanteteína).

En modalidades preferidas el método comprende además la formación de un éster fosfato de dicha (S)-acil-4'-fosfopanteteína con un éster de clorometilo o un éster de yodometilo de un ácido carboxílico.

En la presente descripción se describe además un método para producir un compuesto de la invención como se describió anteriormente, dicho método comprende las etapas de hacer reaccionar la panteteína (S)-sustituida tal como la (S)-acilpanteteína con un agente fosforilante tal como clorofosfato de bis[(pivaloiloxi)metilo] para obtener un éster fosfato de 4'-fosfopanteteína S-sustituida tal como el bis(pivaloiloximetil) éster de S-acil-4'-fosfopanteteína.

El (S)-sustituyente tiene una fórmula general $R_1(C=O)-$ en donde

R_1 es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -(O)R₁₁R₁₂, -C=NR₁₁-CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀ alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, tal como *t*-butilo, con la máxima preferencia es -metilo, con la máxima preferencia -metilo.

Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra una ruta quimioenzimática para derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína de acuerdo con la invención. PANK = pantotenato quinasa; R¹, R³, R⁴ no son necesariamente iguales a R₁, R₃, R₄ como se define en las reivindicaciones.

La Figura 2 muestra la estabilidad mejorada de la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en suero en comparación con la pantetina (Ejemplo 2). PBS, solución salina tamponada con fosfato; FCS, suero fetal de ternera.

La Figura 3 muestra el potencial de rescate de la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en comparación con la pantetina en un modelo de células de PKAN (Ejemplo 3). La (S)-acetil-4'-fosfopanteteína es la más eficaz.

La Figura 4 muestra el potencial de rescate de pantetina, 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en células tratadas con HOPAN (Ejemplo 4). La (S)-acetil-4'-fosfopanteteína es la más eficaz.

La Figura 5 muestra el rescate de 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en el modelo de células de PKAN humanas tratadas con HOPAN (Ejemplo 5). La 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína son moléculas de rescate potentes.

La Figura 6 muestra una comparación de la toxicidad celular de pantetina, 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína para células HEK293 humanas (Ejemplo 6). La pantetina es más tóxica en comparación con la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína.

Descripción detallada de la invención

El término "enfermedad neurodegenerativa", de acuerdo con la presente invención, se interpretará con el significado que se entiende comúnmente en la técnica. En modalidades preferidas, la "enfermedad neurodegenerativa" se selecciona del grupo que consiste en: Neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia, ataxia telangiectasia, ataxia cerebelosa autosómica dominante, enfermedad de Batten, degeneración corticobasal, enfermedad

de Creutzfeldt-Jakob, insomnio familiar fatal, neuropatía motora y sensorial hereditaria con dominancia proximal, enfermedad de Refsum infantil, JUNQ e IPOD, ataxia locomotriz, enfermedad de Lyme, enfermedad de Machado-Joseph, retraso mental y microcefalia con hipoplasia de puente y cerebelo, atrofia sistémica múltiple, neuroacantocitosis, enfermedad de Niemann-Pick, hipoplasia pontocerebelosa, enfermedad de Refsum, enfermedad de Sandhoff, síndrome de Shy-Drager, ataxia espinocerebelosa, degeneración subaguda combinada de la médula espinal, panencefalitis esclerosante subaguda, tabes dorsal, enfermedad de Tay-Sachs, encefalopatía tóxica, y síndrome del erizo tambaleante. Los trastornos neurodegenerativos preferidos, en el contexto de la presente invención, son neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN), enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia; con mayor preferencia neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN).

Dentro del contexto de la presente invención, "alquilo" se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene saturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono, y que se une al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales Alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como un arilo, halo, hidroxilo, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con arilo se tiene un radical "Aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

"Alqueno" se refiere a un radical Alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono conectados covalentemente mediante un doble enlace.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical monocíclico o bicíclico estable de 3 a 10 miembros que es saturado o parcialmente saturado, y que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se defina de cualquier otra manera, el término "cicloalquilo" incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes tales como Alquilo, halo, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxycarbonilo.

"Arilo" se refiere a radicales de anillos simples y múltiples, que incluyen radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o fusionados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o fusionados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo, tales como el radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halo, Alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxycarbonilo, etc.

"Heterociclilo" se refiere a un radical de anillo estable de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, con mayor preferencia un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Este puede ser aromático o no. Para los propósitos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillos monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar opcionalmente oxidados; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede ser parcial o completamente saturado o aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, pero sin limitarse a, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula -ORa donde Ra es un radical Alquilo como se definió anteriormente, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Las referencias en la presente descripción a grupos "sustituidos" en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que está sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo, ciano, hidroxilo, nitro, azido, alcanilo tal como un grupo C1-6 alcanilo tal como acilo y similares, carboxamido, grupos Alquilo que incluyen los grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y con mayor preferencia 1-3 átomos de carbono, grupos Alqueno y Alqueno que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono, grupos Alcoxi que tienen uno o más enlaces de oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, ariloxi tal como fenoxi, grupos Alquiltio que incluyen los restos que tienen uno o más enlaces tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, grupos Alquilsulfonilo que incluyen los restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono, grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique otra cosa, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

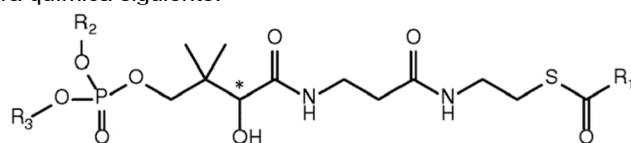
El término "sales o solvatos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, solvato, o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, tras la administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se describe en la presente descripción. Sin embargo, se apreciará que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también caen dentro del alcance de la invención puesto que pueden ser útiles en la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente descripción se sintetizan a partir del compuesto original que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, al hacer reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un solvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren los medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodohidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de las sales de adición de álcali incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales alcalinas orgánicas tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

La presente invención se refiere generalmente a compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. En una modalidad preferida, la enfermedad neurodegenerativa es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN).

Se cree que la PKAN tiene como causa la afectación de la función de la enzima pantotenato quinasa 2. La pantotenato quinasa se requiere para la síntesis de la coenzima A (Rana, A. y otros, PNAS, 2010, 107, 6988). Se ha demostrado en un modelo de PKAN en mosca, que el compuesto pantetina restaura los niveles de coenzima A y de este modo rescata todas las características de la enfermedad de PKAN (Rana, A. y otros, PNAS, 2010, 107, 6988). Sin embargo, el uso de pantetina para tratar sujetos humanos con pantetina está limitado por el hecho de que la pantetina no es estable en el suero humano y en los intestinos humanos y se convierte rápidamente en vitamina B5 y cisteamina (Wittwer y otros, J Clin Invest, 1985, 76, 1665) y la pantetina es tóxica para las moscas de tipo silvestre (Rana, A. y otros, PNAS, 2010, 107, 6988). La presente invención supera esta deficiencia al proporcionar métodos de tratamiento basados en compuestos que tienen una estabilidad mejorada en suero y que son menos tóxicos que la pantetina.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una clase novedosa de productos farmacéuticos, para usar en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas (preferentemente PKAN), denominados en la presente descripción (S)-acil-4'-fosfopanteteínas. De este grupo de compuestos solamente se conocía la estructura de la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína (Lee, C-H. y Sarma, R.H., JACS, 1975, 97, 1225) y la (S)-benzoil-4'-fosfopanteteína (documento WO 2012/017400). El potencial farmacéutico de este grupo de compuestos (en particular de las sustancias conocidas (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y (S)-benzoil-4'-fosfopanteteína) no se había notado antes de la presente invención.

En un segundo aspecto, la invención se refiere a profármacos que liberan (S)-acil-4'-fosfopanteteínas biológicamente activas en células de mamífero. En estos profármacos el grupo fosfato se encuentra enmascarado por restos que facilitan la transferencia de estos compuestos a través de las membranas celulares así como la barrera hematoencefálica. Tales profármacos tienen la estructura química siguiente:



(Estructura I),

en la que R_1 es como se define en las reivindicaciones adjuntas, por ejemplo R_1 puede ser $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_4\text{H}_9$; y R_2 y R_3 son como se definen en las reivindicaciones adjuntas, por ejemplo, R_2 y R_3 pueden ser $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})_i\text{Bu}$, $-\text{CH}_2\text{O}(\text{CO})\text{Me}$. Se prefiere el isómero D.

Se prefieren los compuestos éster fosfato debido a su mayor potencial para penetrar las membranas o, por ejemplo, la barrera hematoencefálica. Los métodos adecuados para producir tales ésteres fosfatos de S-acil-fosfopanteteína se conocen bien en la técnica. En el Ejemplo 7 se proporciona un método de síntesis ilustrativo. Schultz (2003, "Prodrugs of biologically active phosphate esters", Bioorg Med Chem 11: 885) proporciona una reseña de otros métodos adecuados para formar profármacos por esterificación de grupos fosfato de ingredientes farmacéuticamente activos, a la que de este modo se hace referencia específica.

También se describen métodos novedosos y económicamente viables para la producción de derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína, como se define en las reivindicaciones, que incluyen sus profármacos que tienen un grupo fosfato enmascarado. El enmascaramiento de un grupo fosfato es preferentemente la esterificación del grupo fosfato.

La presente invención se basa en la observación de que dos derivados de pantetina novedosos, específicamente 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína exhiben una mayor estabilidad en el suero humano y son menos tóxicos en comparación con la pantetina. Además, se descubrió sorprendentemente que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína es más eficaz que la pantetina (y la 4'-fosfopanteteína) en un modelo de enfermedad de PKAN en *Drosophila*.

En base al rescate eficiente de células en modelos de enfermedad neural por 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína, la mayor estabilidad de los dos compuestos en suero y la toxicidad reducida de los compuestos, se llegó a la conclusión de que el grupo de compuestos que caen bajo la Estructura genérica I, como se define en las reivindicaciones, es superior a todos los productos terapéuticos de PKAN conocidos en la actualidad, los productos terapéuticos de PKAN propuestos, y/o los productos terapéuticos de PKAN en desarrollo. *Nótese bien*, en la actualidad no existen productos terapéuticos aprobados disponibles para detener o revertir los síntomas de PKAN. Los compuestos de la Estructura genérica I son productos terapéuticos útiles para los trastornos neurodegenerativos de la invención, en particular para PKAN.

Se sabe que en los modelos de PKAN en mosca y células, los niveles de acetilación de proteínas se encuentran disminuidos (Siudeja y otros, EMBO Mol Med 2011, 3, 755). Se ha demostrado que los inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), tales como la Tricostatina A (TSA) y el ácido valproico rescatan el defecto de acetilación de proteínas en los modelos de PKAN. La pantetina también rescata los defectos de acetilación en modelos de PKAN. La fuente del grupo acetilo requerido para la acetilación de proteínas es la acetil coenzima A. Los inventores creen que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína es un compuesto que se convierte rápidamente en acetil-CoA, lo que aumenta de este modo la acetilación de proteínas. Para una variedad de enfermedades se usan inhibidores de HDAC y específicamente el ácido valproico se usa en la actualidad en enfermedades que van desde cáncer, hasta epilepsia, hasta neurodegeneración. La desventaja es que el ácido valproico tiene efectos secundarios severos. Se cree que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y sus derivados de acuerdo con la invención pueden servir como una alternativa al ácido valproico para restaurar o aumentar la acetilación de proteínas sin causar efectos secundarios severos. Los compuestos de Estructura I, tales como la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína pueden servir como una alternativa al ácido valproico en varias terapias. Por lo tanto, los derivados de tipo (S)-acil-4'-fosfopanteteína, tales como los derivados de (S)-acetil-4'-fosfopanteteína, pueden usarse en la terapia para enfermedades en las que en la actualidad se usa el ácido valproico. Ejemplos específicos son: cáncer, epilepsia, enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, las indicaciones médicas particularmente preferidas, en el contexto de la invención, son las enfermedades neurodegenerativas como se definió anteriormente, en particular PKAN, pero también epilepsia, y cáncer.

El sorprendente hallazgo de que los compuestos de la invención muestran una estabilidad superior respecto, *por ejemplo*, a la pantetina en suero puede explicarse *ex post* por su menor sensibilidad a las panteteinasas. El mayor potencial de rescate de los compuestos (S)-acilados de la invención, tales como la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína respecto a la 4'-fosfopanteteína no se entiende bien en la actualidad, debido a que podría esperarse que ambas moléculas se conviertan igualmente bien en coenzima A, que es la molécula que falta en PKAN y que con mayor probabilidad causa la enfermedad. Los resultados muestran que los compuestos de la invención, tales como la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y sus derivados, tienen un mayor potencial de rescate, lo que sugiere que se convierten de manera más eficiente en coenzima A, o se convierten directamente en acetil-CoA y esto puede ser beneficioso. Esto, sin embargo, es simple especulación. La razón de la potencia superior observada de los compuestos de la invención en el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente en realidad no se entiende bien.

En el alcance de esta invención, se ha sintetizado 4'-fosfopantotenato, 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y se probó su capacidad de rescatar células en modelos de PKAN en líneas celulares. Se demostró que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína es superior a la 4'-fosfopanteteína (que tiene un grupo sulfhidrilo libre), el fosfopantotenato y la pantetina propuestos anteriormente en la restauración del crecimiento normal de un modelo de PKAN en células con afectación de la actividad de la pantotenato quinasa.

Se determinó además que la (S)-acil-4'-fosfopanteteína y sus derivados, tales como la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína, son más estables en suero que la pantetina con el grupo sulfhidrilo libre.

En modalidades preferidas, la derivatización del grupo fosfato de las (S)-acil-4'-fosfopanteteínas con grupos aciloxialquilo, tales como pivaloioximetilo (POM) y acetoximetilo (AM) proporciona propiedades ventajosas adicionales, debido a que tales derivados de profármacos penetran con mayor facilidad la barrera hematoencefálica de los mamíferos. Esto es específicamente importante para el tratamiento eficaz de las enfermedades neurodegenerativas.

La derivatización del grupo fosfato se logra químicamente con facilidad cuando se usan (S)-acil-4'-fosfopanteteínas mientras que, por el contrario, tal derivatización es mucho más difícil, si no imposible, de lograr en el caso de la 4'-fosfopanteteína. Esto se debe a la interferencia del grupo sulfhidrilo libre en las reacciones químicas requeridas.

El diseño de una ruta de síntesis viable a partir del pantotenato disponible comercialmente (vitamina B5) hasta las (S)-acil-4'-fosfopanteteínas forma un aspecto importante de la presente invención. Solo a través de la disponibilidad de esta ruta de síntesis fue posible determinar la actividad biológica mejorada de los últimos compuestos.

5 Brevemente, el ácido pantoténico se convierte enzimáticamente a 4'-fosfopantotenato. El ácido 4'-fosfopantoténico aislado se hace reaccionar después con mercaptoetilaminas (S)-sustituidas en presencia de un reactivo de acoplamiento y un activador en un solvente. La (S)-tritol-4'-fosfopanteteína obtenida de esta manera se aísla de la mezcla de reacción seguido de su conversión a 4'-fosfopanteteína. Finalmente, la 4'-fosfopanteteína se convierte a (S)-acil-4'-fosfopanteteína por

10 Alternativamente, el ácido pantoténico se hace reaccionar con mercaptoetilaminas (S)-sustituidas preparadas anteriormente en presencia de un reactivo de acoplamiento y un activador en un solvente. La (S)-tritol-4'-panteteína obtenida de esta manera se aísla de la mezcla de reacción, seguido de su fosforilación con clorofosfato de dibencilo en presencia de una base en un solvente. La eliminación del grupo protector bencilo y tritilo proporciona la 4'-fosfopanteteína. Finalmente, la 4'-fosfopanteteína se convierte a (S)-acil-4'-fosfopanteteína por tioesterificación con el tioácido correspondiente, tal como el ácido tioacético.

15 El enmascaramiento del grupo fosfato incluye la formación de ésteres fosfatos a partir de (S)-acil-4'-fosfopanteteína con el éster de clorometilo correspondiente del ácido carboxílico, tal como pivalato de clorometilo y acetato de clorometilo. Alternativamente, el enmascaramiento del grupo fosfato puede realizarse mediante la fosforilación de la panteteína S-sustituida tal como la (S)-acetil-4'-panteteína con un agente fosforilante adecuado tal como el clorofosfato de bis[(pivaloiloxi)metilo] en presencia de una base en un solvente para obtener el bis(pivaloiloximetil) éster de S-acil-4'-fosfopanteteína

20 La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, junto con un portador, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

25 Los ejemplos de composiciones farmacéuticas de la invención incluyen cualquier composición sólida (tabletas, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica, parenteral o sublingual.

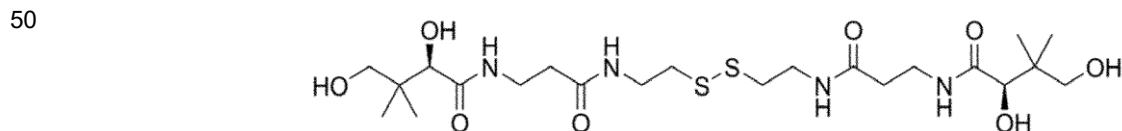
30 En una modalidad preferida las composiciones farmacéuticas están en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas de dosificación adecuadas para la administración oral (que incluye la administración sublingual) pueden ser tabletas, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo jarabe, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto, o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para la fabricación de tabletas, por ejemplo estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, almidón glicolato de sodio o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

35 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse por cualquier método adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales, y administración intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, sublingual, tópica e intravenosa. Se prefiere la administración oral (en particular la administración sublingual) debido a la comodidad para el paciente y al carácter crónico de las enfermedades a tratar.

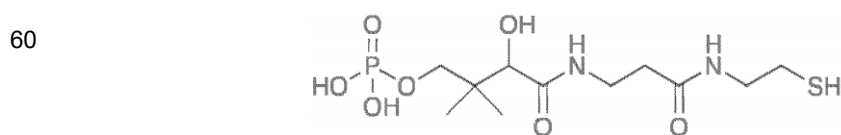
40 Los compuestos y composiciones de esta invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para la administración simultánea o en un momento diferente.

45 Una dosis adecuada para los compuestos de la invención es de 0,1 a 1000 mg/kg de peso corporal/día, preferentemente 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal/día, con mayor preferencia 1 a 50 mg/kg de peso corporal/día. La administración es preferentemente 1x, 2x, 3x, o 4x al día, preferentemente 1x o 2x al día.

Las fórmulas estructurales siguientes son relevantes en el contexto de la presente invención:

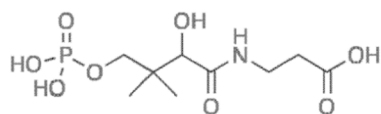


(pantetina);

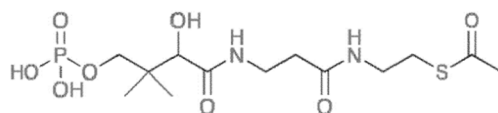


(4'-fosfopanteteína);

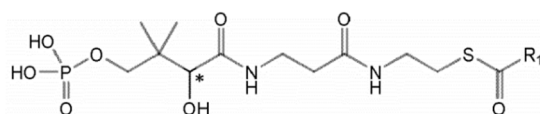
65



(4'-fosfopantotenato);



((S)-acetil-4'-fosfopanteteína);



((S)-acil-4'-fosfopanteteínas);

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Síntesis de (S)-acil-4'-fosfopanteteínas

30 El ácido pantoténico se convirtió enzimáticamente a 4'-fosfopantotenato. El ácido 4'-fosfopantoténico aislado se hizo reaccionar después con mercaptoetilaminas (S)-sustituidas en presencia de un reactivo de acoplamiento y un activador en un solvente. La (S)-tritol-4'-fosfopanteteína obtenida de esta manera se aisló de la mezcla de reacción, seguido de su conversión a 4'-fosfopanteteína. Finalmente, la 4'-fosfopanteteína se convirtió a (S)-acil-4'-fosfopanteteína por tioesterificación con el tioácido correspondiente, tal como el ácido tioacético. En un ejemplo, el grupo fosfato se enmascaró por esterificación, para mejorar el potencial de penetración de membrana del compuesto. El enmascaramiento del grupo fosfato se efectuó mediante la formación de ésteres fosfatos a partir de (S)-acil-4'-fosfopanteteína con el halometil éster correspondiente del ácido carboxílico, tal como pivalato de clorometilo, pivalato de yodometilo, acetato de clorometilo y acetato de yodometilo.

40 Ejemplo 2: Mayor estabilidad de la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en suero en comparación con la pantetina.

Este ejemplo muestra la estabilidad superior de la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína en suero fetal de ternera (FCS) en comparación con la pantetina.

45 Se ha demostrado que las panteteinasas convierten rápidamente la pantetina a vitamina B5 y cisteamina en suero (Wittwer y otros, 1985, 76, 1665). Se sintetizó (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína como se describió en el Ejemplo 1 y posteriormente se evaluó la estabilidad de estos compuestos en FCS.

50 Materiales y métodos: La pantetina (adquirida de Sigma), la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína se incubaron a una concentración final de 1 mM en FCS y en PBS durante 30 minutos a 37 °C. Después de la incubación, las muestras se procesaron para eliminar las proteínas y se usó el análisis de HPLC para evaluar la cantidad de compuesto restante que indica la estabilidad de los compuestos respectivos.

55 Resultados: La pantetina se degrada significativamente (60 %), muy probablemente por la panteteinasa, mientras que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína son estables y se degradan en menos de 10 %. El experimento se realizó por triplicado, las barras de error indican la desviación estándar en la Figura 2.

60 Ejemplo 3: Potencial de rescate de la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína en el modelo celular de enfermedad PKAN

La regulación negativa de dPANK/fbl (ortólogo de PANK en Drosophila) con el uso del enfoque de iARN en células S2 de Drosophila es un modelo de enfermedad PKAN in vitro establecido (Rana, A. y otros, PNAS, 2010, 107, 6988; Siudja y otros, EMBO Mol med. 2011, 3, 755; Siudeja y otros, PLoS One 2012, 7, e443145). La regulación negativa de dPANK/fbl por iARN, causa una disminución en la supervivencia de las células. Un compuesto de rescate tal como la pantetina, la 4'-fosfopanteteína o la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína restaura la supervivencia de las células. El siguiente ejemplo se incluye

para comparar la eficiencia de rescate de la pantetina, la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína en tal sistema modelo.

5 Materiales y métodos: Las células S2 de Schneider de *Drosophila* se cultivaron y se sometieron a tratamiento por iARN como se describió anteriormente (Rana, A. y otros, 2010, 107, 6988.). Se añadieron 100 μM de pantetina, (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína a las células y se evaluó el potencial de rescate mediante la determinación de la supervivencia de las células.

10 Resultado: El resultado se muestra en la Figura 3. La Figura indica que tanto la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína como la 4'-fosfopanteteína rescataron significativamente el defecto del recuento celular en las células S2 de *Drosophila* con dPANK/fbl regulado negativamente. Sorprendentemente se descubrió que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína tiene un potencial de rescate superior en comparación con la pantetina y la 4'-fosfopanteteína. El experimento se realizó por triplicado, las barras de error indican la desviación estándar.

15 Ejemplo 4: Potencial de rescate en ensayo con HOPAN

En un experimento adicional, las células S2 de *Drosophila* tratadas con el inhibidor químico HOPAN (hopantenato, CAS 17097-76-6, IUPAC: butanoato de calcio 4-[[[(2R)-2,4-dihidroxi-3,3-dimetilbutanoil]amino]]. Las células tratadas con HOPAN también sirven como modelo de PKAN. Las células tratadas con HOPAN también muestran una reducción de la viabilidad celular. A continuación, se incluye el resultado para comparar la eficiencia de rescate de la pantetina, la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína en tal sistema modelo.

25 Materiales y métodos: Las células S2 de Schneider de *Drosophila* se cultivaron y se sometieron a tratamiento con HOPAN (0,5 mM) con y sin (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína durante dos días (Siudeja.K. y otros, EMBO Mol Med. 2011, 3, 755). Se compararon 100 μM de (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína en cuanto a su eficiencia de rescate.

30 Resultado: El resultado que se muestra a continuación indica que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína rescató significativamente el defecto del recuento celular inducido por HOPAN (0,5 mM) en comparación con la 4'-fosfopanteteína. El experimento se realizó por triplicado; las barras de error indican la desviación estándar en la Figura 4.

Ejemplo 5: Rescate de células HEK en modelo de HOPAN

35 De manera similar a las células S2 de *Drosophila*, el modelo de enfermedad PKAN también puede inducirse con el uso de HOPAN en líneas celulares de mamíferos. Se estudió la eficiencia de rescate de la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína en el sistema modelo de PKAN inducido por HOPAN, específicamente en células HEK293 de mamífero.

40 Materiales y métodos: Las células HEK293 se cultivaron en DMEM deficiente en vitamina B5 (Thermo Scientific) suplementado con FCS dializado al 10% (Thermo Scientific) con y sin HOPAN (0,5 mM) y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína durante 4 días. Se compararon 100 μM de (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y 4'-fosfopanteteína en cuanto a su eficiencia de rescate.

45 Resultado: El resultado que se muestra a continuación indica que la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína y la 4'-fosfopanteteína también redujeron significativamente el defecto del recuento celular inducido por HOPAN en el sistema de células HEK293 de mamífero. El experimento se realizó por triplicado; las barras de error indican la desviación estándar en la Figura 5.

Ejemplo 6: Toxicidad

50 Las células HEK293 humanas se trataron con concentraciones crecientes de pantetina, 4'-fosfopanteteína y (S)-acetil-4'-fosfopanteteína para determinar y comparar la toxicidad de los compuestos. Una caída en los recuentos celulares indica toxicidad. La pantetina induce toxicidad a concentraciones más bajas en comparación con la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína, lo que demuestra que la 4'-fosfopanteteína y la (S)-acetil-4'-fosfopanteteína son menos tóxicas en comparación con la pantetina. Ver la Figura 6.

55 Ejemplo 7: Preparación del bis (pivaloiloximetil) éster de S-acil-4'-fosfopanteteína

Un derivado de tipo éster fosfato de acuerdo con la invención puede sintetizarse con el uso del siguiente procedimiento: El pivalato de yodometilo se prepara fresco mediante la reacción del pivalato de clorometilo (0,151 g, 1 mmol) con yoduro de sodio (0,3 g, 2 mmol) en acetonitrilo (1 ml) a 30 °C durante 5 h bajo atmósfera de N_2 . Se añade diclorometano (5 ml) y agua (5 ml) a la mezcla de reacción y se agita. Después de la separación de fases la capa orgánica se lava con tiosulfato de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) ac. al 2 % y se concentra al vacío para proporcionar 0,194 g (0,8 mmol, 80 %) de pivalato de yodometilo como un aceite amarillento. La S-acetil-4'-fosfopanteteína (0,04 g, 0,1 mmol) se suspende en DMF (1 ml). Se añade trietilamina (0,042 ml, 0,3 mmol) y pivalato de yodometilo (0,073 g, 0,3 mmol). La mezcla se agita a aproximadamente 40 °C durante toda la noche, después se elimina el solvente y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La mezcla se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra a presión reducida. La purificación del

producto crudo se sigue por cromatografía en columna para proporcionar 0,016 g del bis(pivaloiloximetil) éster de S-acetil-4'-fosfopanteteína (0,025 mmol, 25 %).

5 Los derivados de tipo éster fosfato de la invención tienen una biodisponibilidad mejorada, debido a su mayor potencial de penetración de membrana.

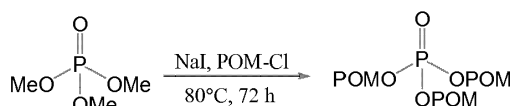
Ejemplo 8: Método alternativo para la preparación del bis(pivaloiloximetil) éster de S-acil-4'-fosfopanteteína

Preparación del reactivo fosforilante

10

El clorofosfato de bis(POM) para la fosforilación de la S-acetil-panteteína se preparó de acuerdo con la bibliografía publicada (Hwang Y otros, Organic Letters. 2004, 6, 1555; Ruda, GF y otros, ChemMedChem. 2007, 2, 1169):
Preparación de fosfato de Tris(POM)

15



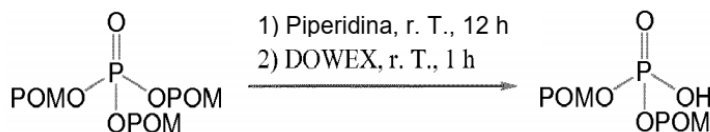
20

A una solución de fosfato de trimetilo (7,01 g, 50 mmol) en CH₃CN seco (42 ml) se añadieron secuencialmente pivalato de clorometilo (29,35 g, 195 mmol) y NaI (22,52 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (80 °C) durante 72 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con Et₂O (400 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), solución saturada de Na₂S₂O₃ (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación en gel de sílice con elución con hexano/EtOAc 4:1 proporcionó un aceite amarillo viscoso (14,6 g, 66 %): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5,66 (d, J = 13,7 Hz, 6H), 1,24 (s, 27H) ppm; ³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -4,74 (s) ppm; HRMS (M+H⁺) calculada para C₁₈H₃₄O₁₀P 441,1890, encontrada 441,1901.

25

Preparación de hidrógeno fosfato de Bis(POM)

30



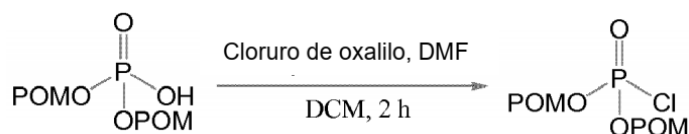
35

Se disolvió fosfato de Tris(POM) (1 g, 2,3 mmol) en piperidina (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La solución se concentró y después se evaporó al vacío hasta un peso constante. (935 mg, 99,0 % de rendimiento). El aceite crudo (935 mg, 2,28 mmol) se disolvió en agua (20 ml) y se trató con resina Dowex W50X2 en forma H⁺ (19,2 g, 11,4 mmol, 0,6 mmol/g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La resina se filtró y se lavó con agua. El filtrado se concentró y se secó al vacío para proporcionar un sólido blanco (613 mg, 82 % de rendimiento): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8,45 (bs, 1H), 5,62 (d, J = 13,2 Hz, 4H), 1,23 (s, 18H) ppm; ³¹P NMR (120 MHz, CDCl₃) δ -3,17 (s) ppm.

40

Preparación de clorofosfato de bis(POM)

45

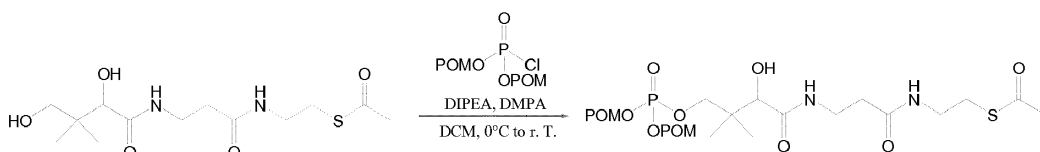


50

Una solución de hidrógeno fosfato de bis(POM) (613 mg, 1,88 mmol) y DMF (7,3 μl, 0,094 mmol) en DCM (7,5 ml) se añadió gota a gota a una solución agitada de cloruro de oxalilo (889 μl, 9,38 mmol) en DCM (7,5 ml) bajo argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. El solvente se evaporó bajo argón para proporcionar un aceite amarillo crudo (671 mg, 1,86 mmol) que se usó directamente en la siguiente etapa.

Preparación del bis[(pivaloiloxi)metil]éster de S-acetilfosfopanteteína

55



60

La S-acetil-panteteína se preparó como se describe en [E. Walton y otros, J. Am. Chem. Soc. 1954, 76, 1146]. A una solución agitada de S-acetil-panteteína (463 mg, 1,45 mmol), N,N-isopropiletilamina (308 μl, 1,77 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (10,9 mg, 0,09 mmol) en 10 ml de DCM a 0 °C, se añadió gota a gota bajo argón una solución de clorofosfato de bis(POM) (590 mg, 1,88 mmol) en 10 ml de DCM. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 12 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con DCM (2 x 20

65

ml). La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH_4Cl , se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. La purificación en gel de sílice con elución con DCM/MeOH , 92:8 proporcionó el producto como un aceite amarillo (401 mg, 44 % de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,25 (app t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,39 (app t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,61-5,71 (m, 4H), 4,13 (dd, $J = 10,0, 6,9$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 6,3$ Hz, 1H), 3,97 (d, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,75 (dd, $J = 10,0, 7,2$ Hz, 1H), 3,51-3,63 (m, 2H), 3,34-3,50 (m, 2H), 2,95-3,09 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,242 (s, 9H), 1,240 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 0,88 (s, 3H) ppm; ^{31}P NMR (120 MHz, CDCl_3) δ -2,64 (s) ppm.

Ejemplo 9: Método alternativo para la síntesis de 4'-fosfopanteteína

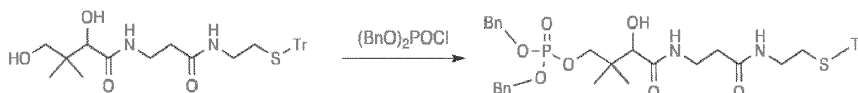
El ácido D-pantoténico se preparó a partir de su sal de hemicalcio (Aldrich, $\geq 99,0$ %) que se hizo reaccionar con ácido oxálico. La S-tritilcisteamina se sintetizó a partir de clorhidrato de cisteamina y cloruro de tritilo como se informa en Mandel y otros [A.L. Mandel, y otros, *Org. Lett.* 2004, 6, 26, 4801-4803]. El clorofosfato de dibencilo se preparó mediante la reacción del dibencilfosfito con N-clorosuccinimida como se describe en Itoh y otros [K. Itoh y otros, *Org. Lett.* 2007, 9, 5, 879-882] en tolueno como solvente. Todos los demás productos químicos se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional; clorhidrato de cisteamina (Aldrich, $\geq 98,0$ %), cloruro de tritilo (Aldrich, 97,0 %), N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (Aldrich, $\geq 97,0$ %), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (Aldrich, $\geq 97,0$ %), dibencilfosfito (Aldrich, calidad técnica), N-clorosuccinimida (Aldrich, 98 %). La cromatografía en columna se llevó a cabo con el uso de gel de sílice de 60 Å, 60-100 mesh (Aldrich). La cromatografía de intercambio catiónico se realizó en DOWEX 50WX2, en forma de hidrógeno, 100-200 mesh (Aldrich). Las NMR de ^1H y ^{13}C se registraron a 25 °C con el espectrómetro Varian Unity Inova de 300 MHz (300 MHz/75 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se informan en unidades de ppm con relación a TMS como un estándar interno donde los espectros se registran en CDCl_3 o con relación a la señal de solvente residual cuando se usó D_2O . Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en el espectrómetro de masas AutospecQ con ionización por electropulverización negativa.

a) Reacción de acoplamiento - síntesis de S-tritilpanteteína



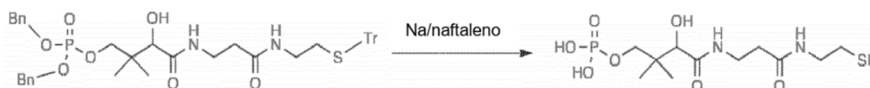
En acetonitrilo seco (100 ml) se prepararon por separado: (A) ácido D-pantoténico (2,19 g, 10,0 mmol), (B) S-tritilcisteamina (3,19 g, 10,0 mmol) y (C) N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,55 g, 10,0 mmol) junto con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,35 g, 10,0 mmol). Cuando se mezclaron juntos (A), (B) y (C), se añadió trietilamina (10,4 ml, 75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se inactivó con adición de agua. El producto se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M, solución acuosa saturada de NaHCO_3 y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar S-tritilpanteteína (3,53 g, 68 %) como cristales amarillo pálido. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,85 (s, 3H), 0,92 (s, 3H), 2,29 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,38 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,03 (dd, $J = 6,0, 5,2$ Hz, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,92 (s, 1H), 6,20 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H, NH), 7,21 (m, 3H), 7,27 (m, 6H), 7,39 (m, 6H).

b) Fosforilación - síntesis de S-tritil-4'-dibencilfosfopanteteína



El clorofosfato de dibencilo se preparó fresco mediante la reacción del dibencilfosfito (2,16 g, 8,24 mmol) con N-clorosuccinimida (1,21 g, 9,06 mmol) en tolueno (40 ml) a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó al vacío y se añadió a una solución de S-tritilpanteteína (2,86 g, 5,49 mmol), diisopropiletilamina (3,06 ml), 4-dimetilaminopiridina (0,067 g, 0,55 mmol) en acetonitrilo seco. La mezcla fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente. Los productos se extrajeron en fase orgánica en sistema de diclorometano - NaHCO_3 acuoso. Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, y se secaron sobre Na_2SO_4 . La evaporación del solvente proporcionó una S-tritil-4'-dibencilfosfopanteteína cruda como un aceite pardo oscuro (4,69 g), que se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida para proporcionar un producto amarillo pálido semicristalino (0,640 g, 0,82 mmol). El rendimiento de la síntesis y purificación de S-tritil-4'-dibencilfosfopanteteína es 15 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0,75 (s, 3H), 1,03 (s, 3H), 2,32 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,4 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 6,5, 6,2$ Hz, 2H), 3,47 (dd, $J = 6,1, 6,0$ Hz, 2H), 3,60 (dd, $J = 9,9, 7,3$ Hz, 1H), 3,85 (s, 1H), 4,00 (dd, $J = 9,9, 7,0$ Hz, 1H), 5,04 (m, 4H), 5,80 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H, NH), 7,18-7,42 (m, 25H).

c) Desprotección - síntesis de 4'-fosfopanteteína



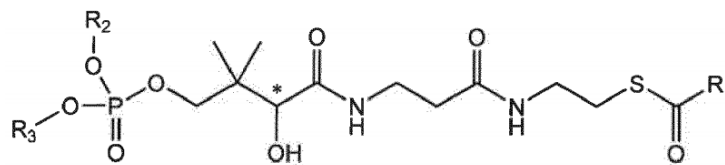
Se añadió naftaleno (12,9 g, 100,6 mmol) disuelto en tetrahidrofurano (70 ml) a metal de sodio (2,21 g, 96,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 2 h la solución se enfrió a $-(35\pm 5)$ °C y se añadió lentamente S-tritil-4'-

5 dibencilfosfopanteteína (1,85 g, 2,37 mmol) disuelta en tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla se agitó durante 2 h mientras se mantenía la temperatura por debajo de -30 °C. La reacción se inactivó por adición de agua y después se añadió diclorometano. La fase acuosa se lavó con diclorometano y éter dietílico, se concentró al vacío y se pasó a través de una columna de intercambio catiónico (DOWEX 50WX2). Las fracciones se analizaron por LCMS y las que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío. La 4'-fosfopanteteína se precipitó con la adición de Ca(OH)₂ como sal de calcio (332 mg, 0,838 mmol, 35 %). La estructura del producto se confirmó mediante la comparación de los datos de NMR con la bibliografía [Lee, C-H. y otros, J. Am. Chem. Soc. 1975, 1225-1236] y por HRMS. ¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 0,86 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 2,54 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,43 (dd, J = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 3,54 (m, 4H), 3,76 (dd, J = 10,3, 6,5 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H). Se encontró que la masa por HRMS para C₁₁H₂₂N₂O₇SP [M-H]⁻ era 357,0880, que corresponde a la masa esperada de 357,0885.

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:

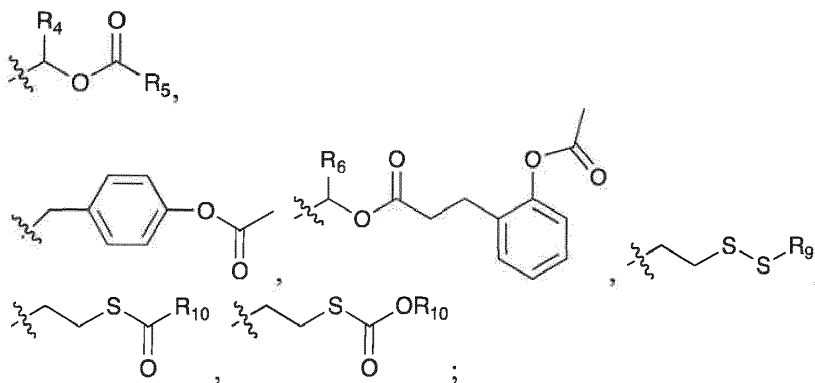


(Estructura I),

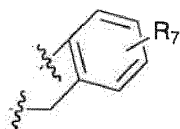
en donde:

R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, tal como *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo;

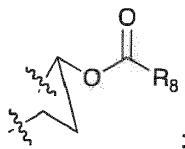
R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -metilo, -etilo, -fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloiloximetilo (POM),



R₂ y R₃ forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



y



en donde

R₄ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo;

R₅ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₆ es -H, -alquilo, o -CH₂(CO)OCH₃;

R₇ es -H, -alquilo o -halógeno;

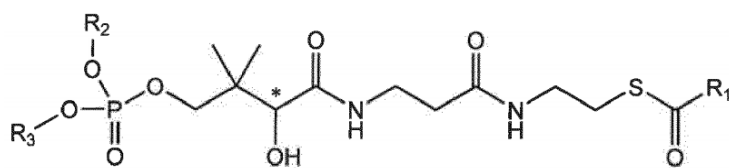
R₈ es -H, -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R₉ es -H, -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₁₀ es -H, -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

Cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, o halógeno; o un solvato o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:

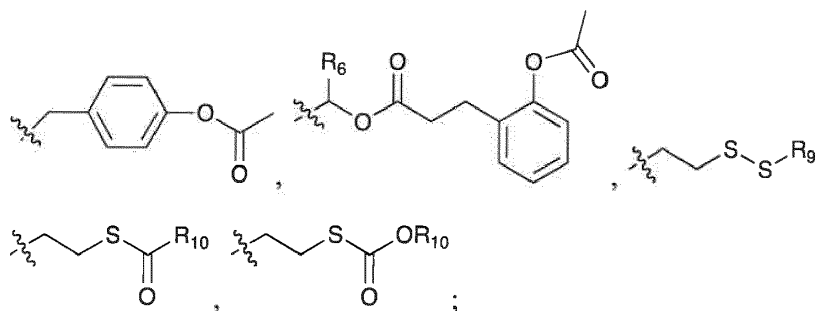
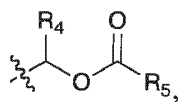


(Estructura I),

en donde:

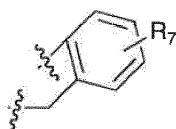
R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alqueno no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, por ejemplo *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -H, -metilo, -etilo, -fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloiloximetilo (POM),

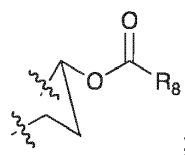


o

R₂ y R₃ forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



y



en donde

R₄ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₅ es -H o -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo, con la máxima preferencia -metilo, o *t*-butilo;

R₆ es -H, -alquilo o -CH₂(CO)OCH₃;

R₇ es -H o -alquilo o -halógeno;

R₈ es -H o -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R₉ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

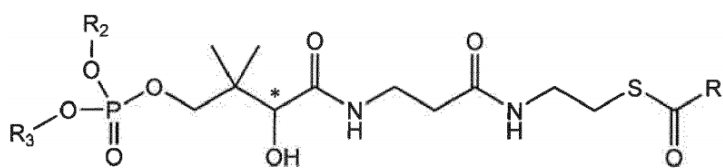
R₁₀ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

Cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta; para usar como un medicamento.

3. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con la reivindicación 2, en donde R₁ es metilo.

4. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con la reivindicación 2, en donde R₁ es metilo y R₂ y R₃ son cada uno H.
5. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde el compuesto es un estereoisómero D.
6. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en donde la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta es una sal de calcio.
7. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde dicho medicamento es útil en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa, epilepsia o cáncer.
8. El compuesto para usar como un medicamento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 2-7, en donde dicha enfermedad neurodegenerativa es la neurodegeneración asociada a pantotenato quinasa (PKAN).
9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la fórmula estructural:

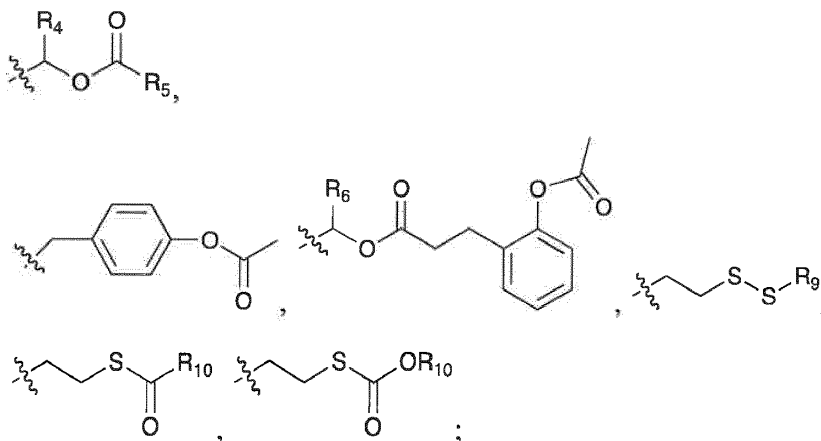


(Estructura I),

en donde:

R₁ es -H, alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclilalquilo sustituido o no sustituido, -COR₁₁, -C(O)OR₁₁, -C(O)NR₁₁R₁₂, -C=NR₁₁, -CN, -OR₁₁, -OC(O)R₁₁, -NR₁₁R₁₂, -NR₁₁C(O)R₁₂, -NO₂, -N=CR₁₁R₁₂ o -halógeno; preferentemente C₁-C₁₀alquilo, con mayor preferencia -metilo, -etilo, -propilo o -butilo, por ejemplo *t*-butilo, con la máxima preferencia -metilo;

R₂ y R₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: -H, -metilo, -etilo, -fenilo, acetoximetilo (AM), pivaloiloximetilo (POM),

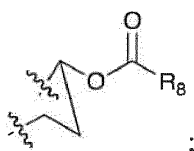


o

R₂ y R₃ forman conjuntamente una estructura seleccionada del grupo que consiste en:



y



en donde

R₄ es -H o -alquilo, preferentemente -metilo o *t*-butilo;

R₅ es -H o -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo, con la máxima preferencia -metilo, o *t*-butilo;

R₆ es -H, -alquilo o -CH₂(CO)OCH₃;

R₇ es -H o -alquilo o -halógeno;

R₈ es -H o -alquilo, preferentemente *t*-butilo;

R₉ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

R₁₀ es -H, -alquilo, preferentemente C₁-C₄ alquilo;

Cada uno de R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido o halógeno;

o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta; y

un portador, adyuvante, o vehículo, farmacéuticamente aceptable para la administración a un paciente.

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en donde R₁ es metilo.
 11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 9, en donde R₁ es metilo y R₂ y R₃ son cada uno H.
 12. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en donde el compuesto es un estereoisómero D.
 13. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en donde la sal farmacéuticamente aceptable o solvato de esta es una sal de calcio.
 14. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-13, que está en forma oral.
 15. La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 9-14, que es una tableta o una cápsula.

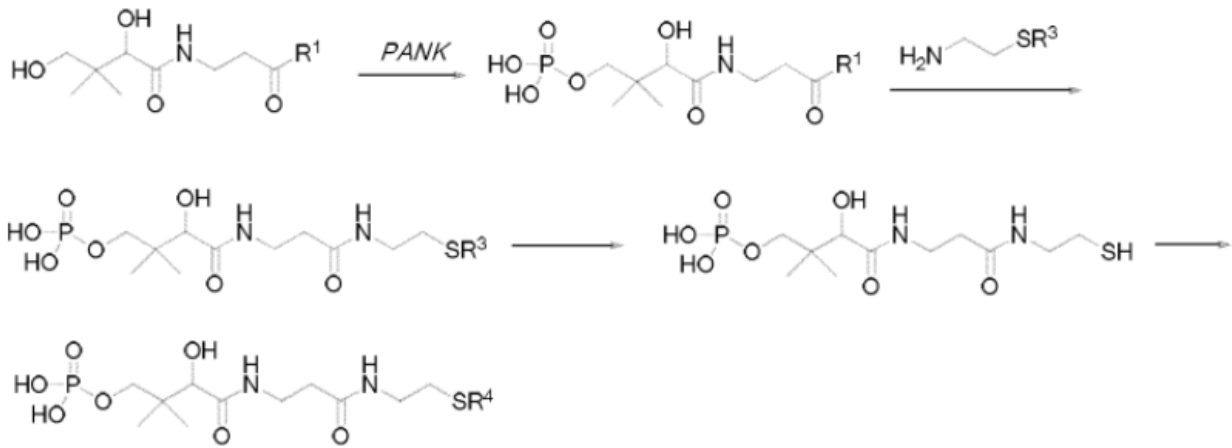


Figura 1

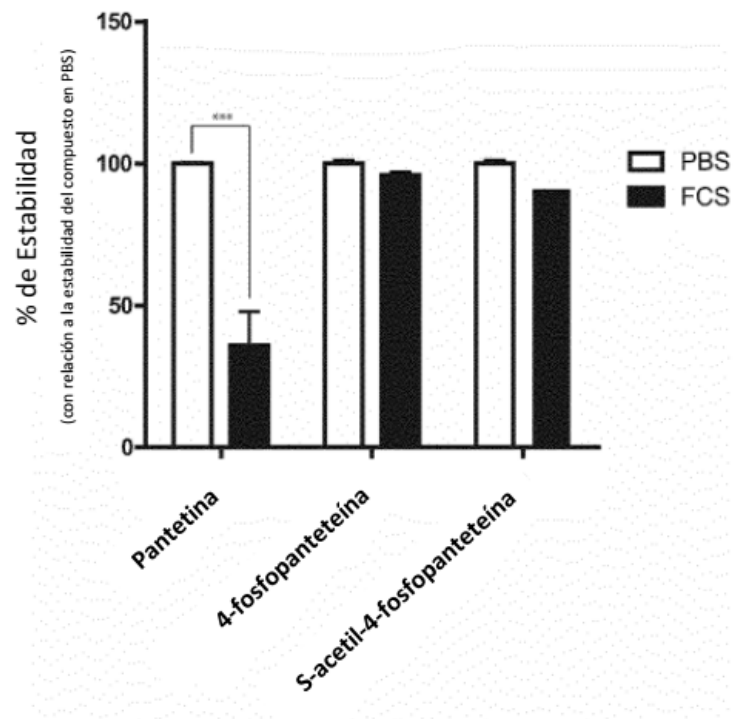


Figura 2

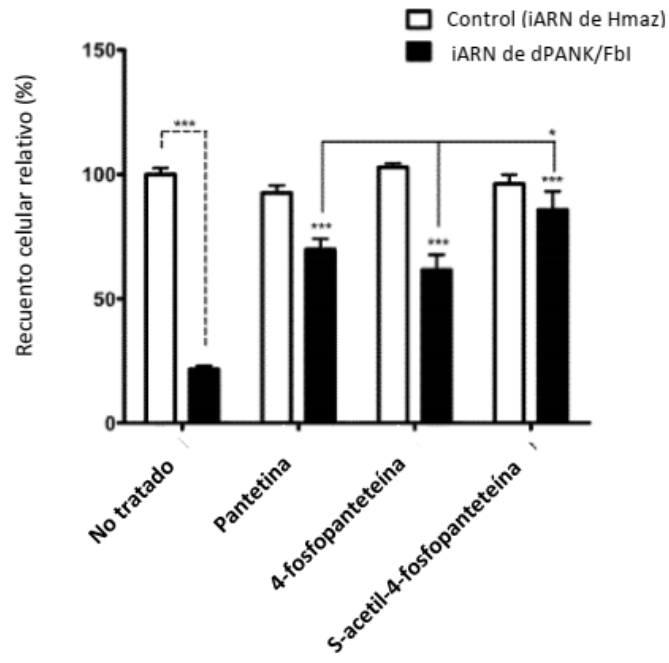


Figura 3

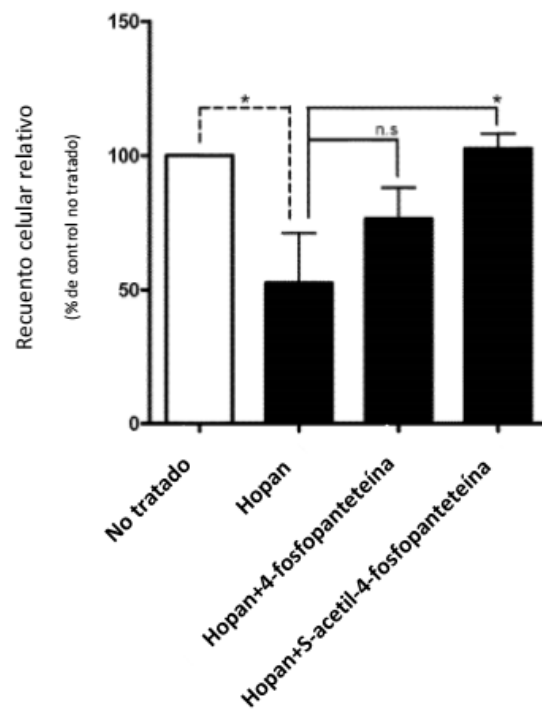


Figura 4

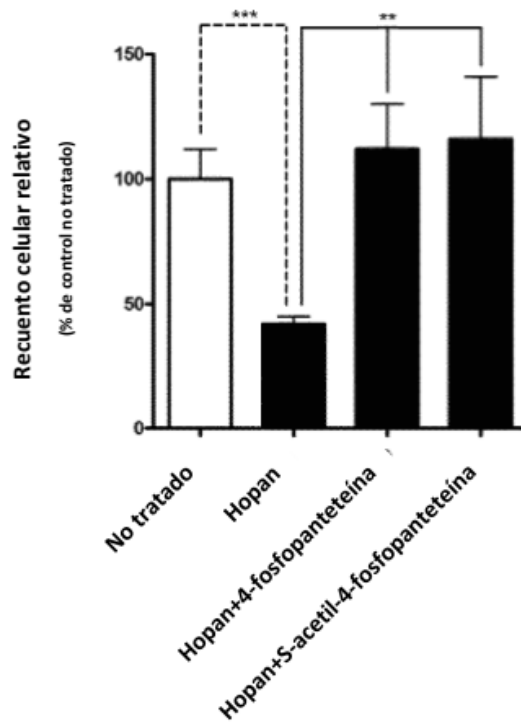


Figura 5

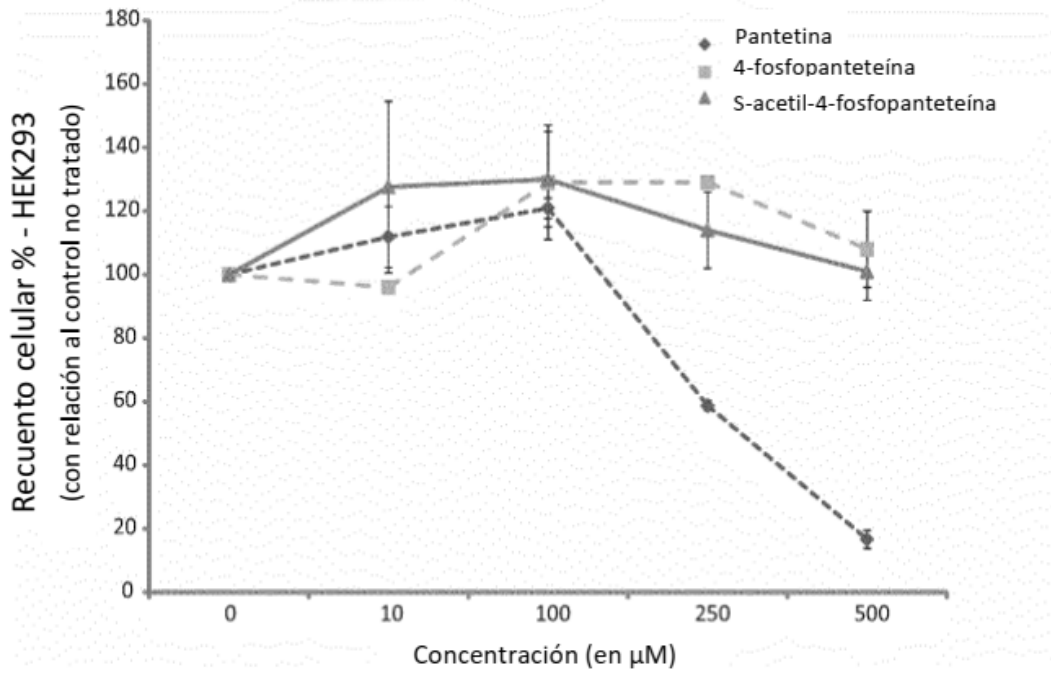


Figura 6