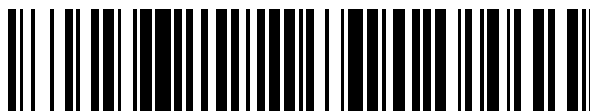


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 361**

51 Int. Cl.:

C07C 311/04 (2006.01)
C07C 311/09 (2006.01)
C07C 311/17 (2006.01)
C07C 311/48 (2006.01)
C07C 313/06 (2006.01)
C07D 275/02 (2006.01)
C07D 275/06 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.02.2015 PCT/US2015/017322**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **27.08.2015 WO15127450**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2015 E 15751483 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.08.2019 EP 3110793**

54 Título: **Sulfonamida y profármacos de fumaratos de sulfenamida y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades**

30 Prioridad:

24.02.2014 US 201461943699 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2020

73 Titular/es:

**ALKERMES PHARMA IRELAND LIMITED (100.0%)
Connaught House, 1 Burlington Road
Dublin 4 , IE**

72 Inventor/es:

**WYNN, THOMAS, ANDREW y
HENCKEN, CHRISTOPHER, P.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 753 361 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

Sulfonamida y profármacos de fumaratos de sulfinamida y su uso en el tratamiento de diversas enfermedades.

5 Campo de la invención

En este documento se proporcionan diversos profármacos de monometil fumarato. En particular, se proporcionan en este documento derivados de sulfonamida y sulfinamida de monometil fumarato. La invención también se refiere a compuestos para su uso en métodos de tratamiento de diversas enfermedades.

10

Antecedentes de la invención

Los ésteres de ácido fumárico (FAE) están aprobados en Alemania para el tratamiento de la psoriasis, se están evaluando en los Estados Unidos para el tratamiento de la psoriasis y la esclerosis múltiple, y se han propuesto para su uso en el tratamiento de una amplia gama de enfermedades y afecciones inmunológicas, autoinmunes e inflamatorias.

15

FUMADERM®, un comprimido con cubierta entérica que contiene una mezcla de sales de monoetilfumarato y dimetilfumarato (DMF), que se hidroliza rápidamente a monometil fumarato, considerado como el principal metabolito bioactivo, fue aprobado en Alemania en 1994 para el tratamiento de la psoriasis. FUMADERM® se dosifica TID (ter in die, tres veces al día) con 1-2 gramos/día administrados para el tratamiento de la psoriasis. FUMADERM® exhibe un alto grado de variabilidad entre pacientes con respecto a la absorción de drogas y los alimentos reducen fuertemente la biodisponibilidad. Se cree que la absorción ocurre en el intestino delgado con niveles máximos alcanzados 5-6 horas después de la administración oral. Se producen efectos secundarios significativos en el 70-90% de los pacientes (Brewer and Rogers, Clin Expt'l Dermatology 2007, 32, 246-49; y Hoefnagel et al., Br J Dermatology 2003, 149, 363-369). Los efectos secundarios de la terapia FAE actual incluyen malestar gastrointestinal que incluye náuseas, vómitos, diarrea y/o enrojecimiento transitorio de la piel.

20

25

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad autoinmune con la actividad autoinmune dirigida contra antígenos del sistema nervioso central (CNS). La enfermedad se caracteriza por inflamación en partes del CNS, lo que lleva a la pérdida de la cubierta de mielina alrededor de los axones neuronales (desmielinización gradual), pérdida axonal y la eventual muerte de neuronas, oligodendrocitos y células gliales. El dimetilfumarato (DMF) es el componente activo de la terapéutica experimental, BG-12, estudiada para el tratamiento de la MS recurrente-remite (RRMS). En un estudio de RRMS de fase IIb, BG-12 redujo significativamente las lesiones cerebrales potenciadoras de gadolinio. En estudios preclínicos, se ha demostrado que la administración de DMF inhibe la inflamación del CNS en la encefalomielite autoinmune experimental (EAE) de murino y de rata. También se ha encontrado que DMF puede inhibir la astrogliosis y las activaciones microgliales asociadas con EAE. Véase, por ejemplo, la solicitud publicada de los Estados Unidos No. 2012/0165404.

30

35

TECFIDERA®, una cápsula de gelatina dura de liberación retardada que contiene DMF, que se hidroliza rápidamente a monometil fumarato, fue aprobada en los Estados Unidos en 2013 para el tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente. TECFIDERA® se dosifica BID (bis in die, dos veces al día) con una dosis diaria total de aproximadamente 240 mg a 480 mg. Los niveles máximos se alcanzan 2-2.5 horas después de la administración oral.

40

Sin embargo, el dimetilfumarato también está asociado con inconvenientes significativos. Por ejemplo, se sabe que el dimetilfumarato causa efectos secundarios tras la administración oral, tal como enrojecimiento y eventos gastrointestinales que incluyen náuseas, diarrea y/o dolor abdominal superior en sujetos. Véase, por ejemplo, Gold et al., N. Engl. J. Med., 2012, 367(12), 1098-1107. El dimetilfumarato se dosifica BID o TID con una dosis diaria total de aproximadamente 480 mg a aproximadamente 1 gramo o más. Además, en el uso de un fármaco para la terapia a largo plazo, es deseable que el fármaco se formule de manera que sea apropiado para la administración una o dos veces al día para ayudar al cumplimiento del paciente. Una frecuencia de dosificación de una vez al día o menos es aún más deseable.

50

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

55

El documento WO2013181451 (A1) describe la administración de ciertos profármacos de metil hidrógeno fumarato, que pueden alcanzar altas concentraciones en plasma sanguíneo del metabolito activo, metil hidrógeno fumarato, sin causar irritación gastrointestinal significativa.

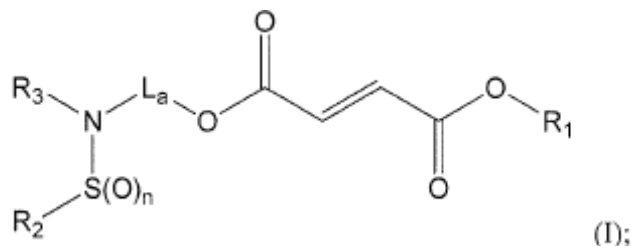
60

Sigue existiendo la necesidad de compuestos y métodos para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

65 Resumen de la invención

Las composiciones descritas en este documento comprenden uno o más profármacos (por ejemplo, profármacos que contienen sulfonamida o que contienen sulfinamida) de monometil fumarato (MMF). Los compuestos de la invención se pueden convertir *in vivo*, tras la administración oral, en monometil fumarato. Tras la conversión, la unidad estructural activa (esto es, monometil fumarato) es eficaz en el tratamiento de sujetos que padecen una enfermedad neurológica.

La presente invención proporciona, en parte, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

R₁ es metilo;

L_a es alquilo C₁-C₆, carbociclo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, carbociclo, arilo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con halógeno;

R₂ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente, sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

R₃ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, SO₂R₄ o S(O)R₄, en el que los grupos alquilo, alqueno o alquino están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), o CN;

R₄ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

o alternativamente, R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y

n es 1 o 2.

En este documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en este documento y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la enfermedad neurológica.

En otro aspecto, en este documento se proporcionan los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de esclerosis múltiple mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la esclerosis múltiple.

En otro aspecto, en este documento se proporcionan los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-recurrente (RRMS) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de esclerosis múltiple progresiva secundaria (SPMS) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de la esclerosis múltiple progresiva primaria (PPMS) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de modo que se trata la esclerosis múltiple progresiva primaria.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de la esclerosis múltiple recurrente progresiva (PRMS) mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la esclerosis múltiple recurrente progresiva.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, en este documento se proporcionan los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de parálisis cerebral mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la parálisis cerebral.

En otro aspecto, se proporcionan en este documento los compuestos reivindicados para su uso en métodos de tratamiento de psoriasis mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de dichos compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, de modo que se trata la psoriasis.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en el arte a la que pertenece esta invención. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque se pueden usar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación se describen métodos y materiales apropiados. Las referencias citadas en este documento no se admiten como técnica anterior a la invención reivindicada. En caso de conflicto, prevalecerá la presente especificación, incluidas las definiciones.

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

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa la estructura de rayos X de cristal único del compuesto 1.

La figura 2 representa la estructura de rayos X de cristal único del compuesto 2.

La figura 3 representa la estructura de rayos X de cristal único del compuesto 6.

La figura 4 representa un termograma TGA que muestra la pérdida de peso frente al tiempo para el compuesto 1 y DMF.

La figura 5 representa un termograma TGA que muestra la pérdida de peso frente al tiempo para el compuesto 2 y DMF.

Descripción detallada de la invención

En este documento se proporcionan compuestos y dichos compuestos para su uso en métodos de tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración de un compuesto de fórmula (I) y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos se pueden usar para el tratamiento de la psoriasis mediante la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 También se proporcionan los compuestos reivindicados para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración a un sujeto que lo necesita, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La enfermedad neurológica puede ser esclerosis múltiple.

10 Existen cuatro tipos clínicos principales de MS: 1) MS recurrente-remitente (RRMS), caracterizada por recaídas claramente definidas con recuperación total o con secuelas y déficit residual tras la recuperación; períodos entre recaídas de la enfermedad caracterizados por una falta de progresión de la enfermedad; 2) MS progresiva secundaria (SPMS), caracterizada por un curso de remisión recurrente inicial seguido de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y períodos de estancamiento; 3) MS progresiva primaria (PPMS), caracterizada por la progresión de la enfermedad desde el inicio con períodos de estancamiento ocasionales y mejoras menores temporales permitidas; y 4) MS recurrente progresiva (PRMS), caracterizada por un inicio progresivo de la enfermedad, con recaídas agudas claras, con o sin recuperación completa; períodos entre recaídas caracterizados por una progresión continua.

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

35 El compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de una enfermedad neurológica.

Según la presente invención, una enfermedad neurológica es un trastorno del cerebro, la médula espinal o los nervios de un sujeto. En una realización, la enfermedad neurológica se caracteriza por la desmielinización o degeneración de la vaina de mielina del sistema nervioso central. La vaina de mielina facilita la transmisión de los impulsos nerviosos a través de una fibra nerviosa o axón. En otra realización, la enfermedad neurológica se selecciona del grupo que consiste en esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, parálisis cerebral, lesión de la médula espinal, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), accidente cerebrovascular, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, neuritis óptica, enfermedad de Devic, mielitis transversa, encefalomiелitis diseminada aguda, adrenoleucodistrofia y adrenomiелoneuropatía, polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), mielitis transversa aguda, leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), encefalomiелitis aguda diseminada (ADEM) y otros trastornos hereditarios, tales como leucodistrofias, atrofia óptica de Leber y enfermedad de Charcot-Marie-Tooth. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad autoinmune. En una realización, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple. En otra realización, la enfermedad neurológica es el accidente cerebrovascular. En otra realización, la enfermedad neurológica es la enfermedad de Alzheimer. En otra realización, la enfermedad neurológica es la parálisis cerebral. En otra realización, la enfermedad neurológica es la lesión de la médula espinal. En otra realización, la enfermedad neurológica es ALS. En otra realización, la enfermedad neurológica es la enfermedad de Huntington. Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 8,007,826, los documentos WO2005/099701 y WO2004/082684.

55 En este documento también se proporcionan los compuestos reivindicados para su uso en métodos para el tratamiento de una enfermedad o un síntoma de una enfermedad descrita en este documento mediante la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

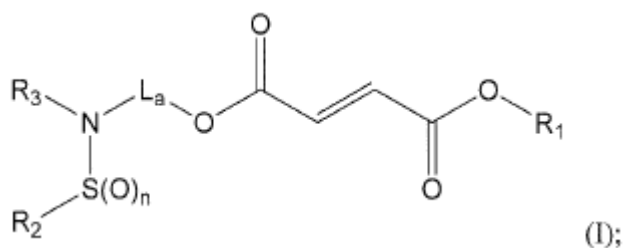
60 En un aspecto, en este documento se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de una enfermedad o un síntoma de una enfermedad descrita en este documento.

65 En varios aspectos, en este documento se proporciona un compuesto de la invención (esto es, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), y dicho compuesto para uso en un método para el

tratamiento de una enfermedad neurológica mediante la administración a un sujeto que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En otro aspecto, se proporciona en este documento un compuesto de la invención (esto es, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) para usar en el tratamiento de una enfermedad neurológica.

5 El compuesto de la invención es el compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de fórmula (I) tiene la estructura:



10 en el que R₁ es metilo;

15 L_a es alquilo C₁-C₆, carbociclo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, carbociclo, arilo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con halógeno;

20 R₂ es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente, sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

25 R₃ es H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, SO₂R₄ o S(O)R₄, en el que los grupos alquilo, alquenilo o alquinilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), o CN;

30 R₄ es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

35 o alternativamente, R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y n es 1 o 2.

40 En una realización de fórmula (I), L_a es alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo está sustituido una o más veces con halógeno, y en el que el halógeno es flúor. En otra realización, L_a es alquilo C₁-C₆, en el que el alquilo está sustituido una o dos veces con halógeno, y en el que el halógeno es flúor.

45 En otra realización de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

R₁ es metilo;

50 L_a es alquilo C₁-C₆, carbociclo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S;

55 R₂ es alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₆, alquinilo C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente, sustituidos una o más veces

independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

R₃ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, SO₂R₄ o S(O)R₄;

R₄ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

o alternativamente, R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y n es 1 o 2.

En una realización preferida del compuesto de fórmula (I), R₂ es alquilo C₁-C₁₀, o fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, OH u O(alquilo C₁-C₆).

En otra realización más del compuesto de fórmula (I), R₃ es H o alquilo C₁-C₁₀.

En aún otra realización del compuesto de fórmula (I), R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y que opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo.

En otra realización del compuesto de fórmula (I), L_a es alquilo C₁-C₆. En una realización particular, L_a es (CH₂)₂.

En otra realización más del compuesto de fórmula (I), R₁ es metilo; L_a es un alquilo C₁-C₆; R₂ es alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀; R₃ es H, alquilo C₁-C₁₀, SO₂R₄ o S(O)R₄; R₄ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀; o alternativamente, R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y n es 1 o 2.

En una realización del compuesto de fórmula (I), L_a es alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆.

Las realizaciones múltiples de la invención están representadas por los siguientes ejemplos:

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple.

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple recurrente-remitente (RRMS).

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple progresiva secundaria.

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple progresiva primaria.

Por ejemplo, la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple recurrente progresiva.

Por ejemplo, el compuesto de fórmula (I) es un compuesto enumerado en la Tabla 1 en este documento.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R₁ es metilo.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₁-C₆.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₁-C₃.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₂.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₂ no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₂ sustituido con metilo.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), L_a es un enlazante de alquilo C₂ sustituido con di-metilo.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_a es un enlazante de alquilo C_2 sustituido con metilo o di-metilo.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_{10} .

5 Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_6 .

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_6 no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_3 .

10

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_3 no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_2 .

15 Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es alquilo C_1-C_2 no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_3 es H.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_3 es alquilo C_1-C_6 .

20

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_3 es alquilo C_1-C_6 no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es arilo C_6-C_{10} .

25 Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es arilo C_6-C_{10} no sustituido.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es fenilo.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es fenilo no sustituido.

30

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es bencilo.

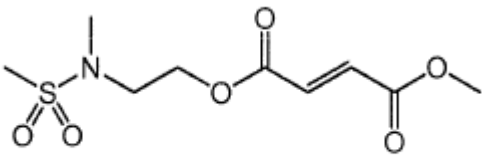
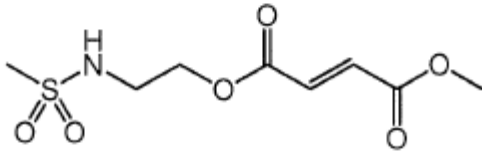
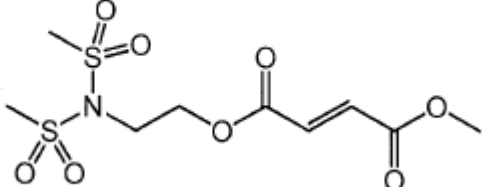
Por ejemplo, en el compuesto de fórmula (I), R_2 es bencilo no sustituido.

35 Por ejemplo, el compuesto es un compuesto enumerado en la Tabla 1 en este documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los compuestos enumerados en la Tabla 1.

40

TABLA 1.

| | |
|---|--|
| 1 |  |
| 2 |  |
| 4 |  |

(continuación)

| | |
|----|--|
| 5 | |
| 6 | |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | |
| 10 | |

5 En este documento también se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para el tratamiento de un trastorno neurológico. En una realización particular, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple progresiva secundaria. En una realización particular, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple progresiva primaria. En una realización particular, el trastorno neurológico es la esclerosis múltiple recurrente progresiva. En otra realización particular, el trastorno neurológico es esclerosis múltiple recurrente y remitente. En otra realización particular, el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer.

15 En una realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en la que la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de monometil fumarato a un sujeto. En otra realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en el que la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de monometil fumarato para un sujeto durante al menos aproximadamente 8 horas a al menos aproximadamente 24 horas. En otra realización, la composición farmacéutica es una composición de liberación controlada que comprende un compuesto de fórmula (I), o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, en el que la composición de liberación controlada proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de monometil fumarato para un sujeto durante al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 13 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 17 horas, al menos aproximadamente 18 horas, al menos aproximadamente 19 horas, al menos aproximadamente 20 horas, al menos aproximadamente 21 horas, al menos aproximadamente 22 horas, al menos aproximadamente 23 horas, o al menos aproximadamente 24 horas o más. Por ejemplo, al menos aproximadamente 18 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 12 horas. Por ejemplo, más de 12 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 16 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 20 horas. Por ejemplo, al menos aproximadamente 24 horas.

En otra realización, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte eficazmente en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral. Por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento en moles, aproximadamente 55 por ciento en moles, aproximadamente 60 por ciento en moles, aproximadamente 65 por ciento en moles, aproximadamente 70 por ciento en moles, aproximadamente 75 por ciento en moles, aproximadamente 80 por ciento en moles, aproximadamente 85 por ciento en moles, aproximadamente 90 por ciento en moles o más de 90 por ciento en moles de la dosis total de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrada se convierte en monometil fumarato tras la administración oral. En otra realización, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral más eficientemente que dimetilfumarato. En otra realización, un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral de manera más eficiente que uno o más de los compuestos descritos en el documento US 8,148,414. US 8,148,414. Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) se convierte esencialmente por completo en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral.

En otra realización, uno cualquiera de los compuestos 1, 2 y 4 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte eficazmente en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral. Por ejemplo, aproximadamente 50 por ciento, aproximadamente 55 por ciento, aproximadamente 60 por ciento, aproximadamente 65 por ciento, aproximadamente 70 por ciento, aproximadamente 75 por ciento, aproximadamente 80 por ciento, aproximadamente 85 por ciento, aproximadamente 90 por ciento, o más de 90 por ciento de la dosis total de uno cualquiera de los compuestos 1, 2 y 4 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, administrado se convierte en monometil fumarato tras la administración oral. En otra realización, uno cualquiera de los compuestos 1, 2 y 4 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral de manera más eficiente que el dimetil fumarato. En otra realización, uno cualquiera de los compuestos 1, 2 y 4 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral de manera más eficiente que uno o más de los compuestos descritos en el documento US 8,148,414. Por ejemplo, uno cualquiera de los compuestos 1, 2 y 4 - 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se convierte completamente en la especie activa, esto es, monometil fumarato, tras la administración oral.

Para que un fármaco logre su efecto terapéutico, es necesario mantener el nivel requerido de concentración en sangre o plasma. Muchos fármacos, incluido el dimetilfumarato, se deben administrar varias veces al día para mantener la concentración requerida. Adicionalmente, incluso con múltiples administraciones de dicho fármaco por día, las concentraciones en sangre o plasma del ingrediente activo aún pueden variar con el tiempo, esto es, en ciertos puntos de tiempo entre administraciones hay concentraciones más altas del ingrediente activo que en otros puntos de tiempo. De este modo, en ciertos puntos de tiempo de un período de 24 horas, un paciente puede recibir cantidades terapéuticamente efectivas del ingrediente activo, mientras que en otros puntos de tiempo la concentración del ingrediente activo en la sangre puede caer por debajo de los niveles terapéuticos. Los problemas adicionales con tales fármacos incluyen que la administración de dosis múltiples al día a menudo afecta negativamente el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente. Por lo tanto, es deseable tener una forma de dosificación de fármaco en la que el ingrediente activo se administre de manera controlada de modo que se pueda lograr un nivel constante o sustancialmente constante de concentración en sangre o plasma del ingrediente activo mediante una o como máximo dos dosis por día. De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona formulaciones de liberación controlada como se describe a continuación. En general, tales formulaciones son conocidas para los expertos en el arte o están disponibles usando métodos convencionales.

Como se usa en este documento, "liberación controlada" significa una forma de dosificación en la que la liberación del agente activo se controla o modifica durante un período de tiempo. Controlado puede significar, por ejemplo, liberación sostenida, retrasada o pulsada en un momento particular. Por ejemplo, la liberación controlada puede significar que la liberación del ingrediente activo se prolonga más de lo que sería en una forma de dosificación de liberación inmediata, esto es, al menos durante varias horas.

Como se usa en este documento, "liberación inmediata" significa una forma de dosificación en la que se libera más de o igual a aproximadamente el 75% del ingrediente activo dentro de las dos horas, o, más específicamente, dentro

de una hora, de la administración. La liberación inmediata o la liberación controlada también se pueden caracterizar por sus perfiles de disolución.

5 Las formulaciones también se pueden caracterizar por sus parámetros farmacocinéticos. Como se usa en este documento, los "parámetros farmacocinéticos" describen las características *in vivo* del ingrediente activo a lo largo del tiempo, incluyendo, por ejemplo, la concentración en plasma del ingrediente activo. Como se usa en este documento, " C_{max} " significa la concentración medida del ingrediente activo en el plasma en el punto de concentración máxima. " T_{max} " se refiere al momento en que la concentración del ingrediente activo en el plasma es la más alta. "AUC" es el área bajo la curva de un gráfico de la concentración del ingrediente activo (por lo general concentración en plasma) frente al tiempo, medido de un momento a otro.

15 Las formulaciones de liberación controlada proporcionadas en este documento proporcionan propiedades y ventajas deseables. Por ejemplo, las formulaciones se pueden administrar una vez al día, lo cual es particularmente deseable para los sujetos descritos en este documento. La formulación puede proporcionar muchos beneficios terapéuticos que no se logran con preparaciones correspondientes de acción más corta o de liberación inmediata. Por ejemplo, la formulación puede mantener valores máximos plasmáticos más bajos y constantes, por ejemplo, C_{max} , para reducir la incidencia y la gravedad de los posibles efectos secundarios.

20 Las formas de dosificación de liberación sostenida liberan su ingrediente activo en el tracto gastrointestinal de un paciente durante un período de tiempo sostenido después de la administración de la forma de dosificación al paciente. Las formas de dosificación particulares incluyen: (a) aquellas en las que el ingrediente activo se incrusta en una matriz desde la cual se libera por difusión o erosión; (b) aquellos en los que el ingrediente activo está presente en un núcleo que está recubierto con una membrana de control de la velocidad de liberación; (c) aquellos en los que el ingrediente activo está presente en un núcleo provisto de un recubrimiento externo impermeable al ingrediente activo, el recubrimiento externo tiene una abertura (que puede perforarse) para liberar el ingrediente activo; (d) aquellos en los que el ingrediente activo se libera a través de una membrana semipermeable, permitiendo que el fármaco se difunda a través de la membrana o a través de poros llenos de líquido dentro de la membrana; y (e) aquellos en los que el ingrediente activo está presente como un complejo de intercambio iónico.

30 Será evidente para los expertos en el arte que algunos de los medios anteriores para lograr la liberación sostenida se pueden combinar, por ejemplo, una matriz que contiene el compuesto activo puede formarse en un multiparticulado y/o recubrirse con un recubrimiento impermeable provisto de una abertura.

35 Las formulaciones de liberación pulsada liberan el compuesto activo después de un período de tiempo sostenido después de la administración de la forma de dosificación al paciente. La liberación entonces puede ser en forma de liberación inmediata o sostenida. Este retraso se puede lograr liberando el fármaco en puntos particulares del tracto gastrointestinal o liberando el fármaco después de un tiempo predeterminado. Las formulaciones de liberación pulsada pueden estar en forma de comprimidos o multipartículas o una combinación de ambas. Las formas de dosificación particulares incluyen: (a) liberación activada por potencial osmótico (véase la Patente de los Estados Unidos No. 3,952,741); (b) comprimidos de dos capas recubiertas por compresión (véase la Patente de los Estados Unidos No. 5,464,633); (c) cápsulas que contienen un tapón erosionable (véase la Patente de los Estados Unidos No. 5,474,784); pellas de liberación sigmoidales (mencionados en la Patente de los Estados Unidos No. 5,112,621); y (d) formulaciones recubiertas con o que contienen polímeros dependientes del pH que incluyen goma laca, derivados de ftalato, derivados de ácido poliacrílico y copolímeros de ácido crotonico.

45 Las formulaciones de liberación dual pueden combinar el ingrediente activo en forma de liberación inmediata con el ingrediente activo adicional en forma de liberación controlada. Por ejemplo, se puede formar un comprimido bicapa con una capa que contiene el ingrediente activo de liberación inmediata y la otra capa que contiene el ingrediente activo incrustado en una matriz desde la cual se libera por difusión o erosión. Alternativamente, una o más perlas de liberación inmediata se pueden combinar con una o más perlas que están recubiertas con una membrana de control de la velocidad de liberación en una cápsula para dar una formulación de liberación dual. Las formulaciones de liberación sostenida en las que el ingrediente activo está presente en un núcleo provisto de un recubrimiento externo impermeable al ingrediente activo, el recubrimiento externo que tiene una abertura (que se puede perforar) para la liberación del ingrediente activo, se puede recubrir con el fármaco en forma de liberación inmediata para dar una formulación de doble liberación. Las formulaciones de liberación dual también pueden combinar fármacos en forma de liberación inmediata con fármacos adicionales en forma de liberación pulsada. Por ejemplo, una cápsula que contiene un tapón erosionable podría liberar el fármaco inicialmente y, después de un período de tiempo predeterminado, liberar el fármaco adicional en forma de liberación inmediata o sostenida.

60 En algunas realizaciones, las formas de dosificación que se van a usar se pueden proporcionar como liberación controlada con respecto a uno o más ingredientes activos en el mismo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices de polímeros, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapas, micropartículas, liposomas o microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada apropiadas conocidas para los expertos en el arte, incluidas las descritas en este documento, se pueden seleccionar fácilmente para usar con las composiciones farmacéuticas de la invención. De este modo, la presente invención

abarca formas de dosificación unitarias apropiadas para administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y cápsulas que están adaptadas para la liberación controlada.

5 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada están diseñadas para liberar inicialmente una cantidad de fármaco que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar gradual y continuamente cantidades adicionales de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico durante un período prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar de la forma de dosificación a una velocidad que reemplace la cantidad de fármaco que se metaboliza y se excreta del cuerpo.

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

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

20 Una formulación de una composición farmacéutica de la invención apropiada para administración oral se puede preparar o envasar en forma de una unidad de dosis sólida discreta que incluye, pero no se limita a, un comprimido, una cápsula dura o blanda, un caché, una pastilla, o un comprimido para deshacer en la boca, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. En una realización, una formulación de una composición farmacéutica de la invención apropiada para administración oral se reviste con una capa entérica.

25 Un comprimido que comprende el ingrediente activo se puede preparar, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el ingrediente activo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar por compresión, en un dispositivo apropiado, el ingrediente activo en una forma que fluye libremente, tal como una preparación en polvo o granular, opcionalmente mezclado con uno o más de un aglutinante, un lubricante, un excipiente, un agente con actividad de superficie y un agente dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando, en un dispositivo apropiado, una mezcla del ingrediente activo, un portador farmacéuticamente aceptable, y al menos líquido suficiente para humedecer la mezcla. Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de comprimidos incluyen, pero no se limitan a, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes aglutinantes y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de patata y glicolato de almidón de sodio. Los agentes con actividad de superficies conocidos incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio y poloxámeros. Los diluyentes conocidos incluyen, pero no se limitan a, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrógeno fosfato de calcio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y desintegración conocidos incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes aglutinantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, gelatina, acacia, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

30 Los comprimidos pueden no estar recubiertos o pueden estar recubiertos usando métodos conocidos para lograr la desintegración retrasada en el tracto gastrointestinal de un sujeto, proporcionando así una liberación y absorción sostenidas del ingrediente activo. A modo de ejemplo, se puede usar un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para recubrir comprimidos. Además, a modo de ejemplo, los comprimidos se pueden recubrir usando los métodos descritos en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,256,108; 4,160,452; y 4,265,874 para formar comprimidos de liberación controlada osmóticamente, opcionalmente, con perforación láser. Los comprimidos pueden comprender además un edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante, o alguna combinación de estos para proporcionar formulaciones farmacéuticamente elegantes y sabrosas.

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

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

45 Como se usa en este documento, "alquilo", "alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alquilo C₁-C₆" están destinados a incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados (lineales) de cadena lineal C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. De manera similar, "alquilo C₁-C₁₀" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos,

saturados de cadena lineal (lineal) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ o C₁₀ grupos de hidrocarburos alifáticos ramificados, saturados C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉ o C₁₀. Los ejemplos de alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, 2-etil-hexilo, n-nonilo y n-decilo.

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

10 Como se usa en este documento, "enlazante de alquilo" pretende incluir grupos de hidrocarburos alifáticos saturados (lineales) de cadena lineal C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ y grupos de hidrocarburos alifáticos saturados ramificados C₃, C₄, C₅ o C₆. Por ejemplo, el enlazante de alquilo C₁-C₆ está destinado a incluir grupos de enlazante de alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de enlazante de alquilo incluyen, unidades estructurales que tienen de uno a seis átomos de carbono, tales como, pero no se limitan a, metilo (-CH₂-), etilo (-CH₂CH₂-), n-propilo (-CH₂CH₂CH₂-), i-propilo (-CHCH₃CH₂-), n-butilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-butilo (-CHCH₃CH₂CH₂-), i-butilo (-C(CH₃)₂CH₂-), n-pentilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-), s-pentilo (-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-) o n-hexilo (-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-).

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

20 "Ariolo" incluye grupos con aromaticidad, incluyendo sistemas "conjugados" o multicíclicos, con al menos un anillo aromático. Los ejemplos incluyen fenilo, bencilo, naftilo, etc. Los grupos "heteroarilo" son grupos arilo, como se definió anteriormente, que tienen de uno a cuatro heteroátomos en la estructura del anillo, y también se pueden denominar "heterociclos arilo" o "heteroaromáticos". Como se usa en este documento, el término "heteroarilo" pretende incluir un anillo heterocíclico aromático bicíclico de 5, 6 o 7 miembros o de 7, 8, 9, 10, 11 o 12 miembros estable que consiste en átomos de carbono y uno o más heteroátomos, por ejemplo, 1 o 1-2 o 1-3 o 1-4 o 1-5 o 1-6 heteroátomos, seleccionados independientemente del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o no sustituido (esto es, N o NR en el que R es H u otros sustituyentes, como se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente (esto es, N → O y S(O)_p, donde p = 1 o 2). Cabe señalar que el número total de átomos de S y O en el heteroarilo no es más de 1.

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

30 Adicionalmente, los términos "arilo" y "heteroarilo" incluyen grupos arilo y heteroarilo multicíclicos, por ejemplo, tricíclico, bicíclico, por ejemplo, naftaleno, benzoxazol, benzodioxazol, benzotiazol, benzoimidazol, benzotiofeno, metilendioxfenilo, quinolina, isoquinolina, naftidina, indol, benzofurano, purina, benzofurano, deazapurina, o indolizina.

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

40 Como se usa en este documento, "carbociclo" o "anillo carbocíclico" pretende incluir cualquier anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico estable que tenga el número especificado de carbonos, cualquiera de los cuales puede ser saturado, insaturado o aromático. Por ejemplo, un carbociclo C₃-C₁₄ está destinado a incluir un anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 átomos de carbono. Los ejemplos de carbociclos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo y tetrahidronaftilo. Los anillos puenteados también se incluyen en la definición de carbociclo, que incluye, por ejemplo, [3.3.0] biciclooctano, [4.3.0] biciclononano, [4.4.0] biciclodecano y [2.2.2] biciclooctano. Un anillo puenteadado ocurre cuando uno o más átomos de carbono unen dos átomos de carbono no adyacentes. En una realización, los anillos de puente son uno o dos átomos de carbono. Cuando se une un anillo, los sustituyentes recitados para el anillo también pueden estar presentes en el puente. También se incluyen anillos fusionados (por ejemplo, naftilo, tetrahidronaftilo) y espiro.

45 Como se usa en este documento, "heterociclo" incluye cualquier estructura de anillo (saturada o parcialmente insaturada) que contiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, N, O o S). Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, morfolina, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, piperidina, piperazina y tetrahidrofurano.

50 Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, acridinilo, azocinilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, bencimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b] tetrahidrofurano, furanilo, furazanilo,

imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, metilendiofenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazol-5(4H)-ona, oxazolidinilo, oxazolilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperonilo, pteridinilo, purínilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazol, piridoimidazol, piridotiazol, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrazolilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo.

"Compuesto estable" y "estructura estable" están destinados a indicar un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales de los compuestos de la presente invención que son, dentro del alcance del juicio médico sólido, apropiado para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una proporción beneficio/riesgo razonable. Adicionalmente, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se modifica convirtiendo una unidad estructural de ácido o base existente en su forma de sal. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención se pueden sintetizar a partir del compuesto original que contiene una unidad estructural básica o ácida por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Las listas de sales apropiadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 y Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977).

La descripción de la divulgación en este documento se debe interpretar en congruencia con las leyes y principios del enlace químico. Por ejemplo, puede ser necesario eliminar un átomo de hidrógeno para acomodar un sustituyente en cualquier ubicación dada. Adicionalmente, se debe entender que las definiciones de las variables (esto es, "grupos R"), así como las ubicaciones de enlace de las fórmulas genéricas de la invención (por ejemplo, Fórmula (I)), serán consistentes con las leyes de enlace químico conocido en la técnica. También se debe entender que todos los compuestos de la invención descritos anteriormente incluirán además enlaces entre átomos adyacentes y/o hidrógenos según sea necesario para satisfacer la valencia de cada átomo. Es decir, se agregan enlaces y/o átomos de hidrógeno para proporcionar el siguiente número de enlaces totales a cada uno de los siguientes tipos de átomos: carbono: cuatro enlaces; nitrógeno: tres enlaces; oxígeno: dos enlaces; y azufre: dos-seis enlaces.

Como se usa en este documento, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene una enfermedad neurológica. En una realización, un sujeto que lo necesita tiene esclerosis múltiple. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, primate, pájaro, ratón, rata, ave, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o cerdo. En una realización, el mamífero es un humano.

Se describen métodos para la síntesis de los compuestos de cada una de las fórmulas en este documento descritas. También se describen métodos detallados para la síntesis de diversos compuestos descritos de la presente invención de acuerdo con los siguientes esquemas y como se muestra en los ejemplos.

Los procedimientos de síntesis pueden tolerar una amplia variedad de grupos funcionales; por lo tanto, se pueden usar diversos materiales de partida sustituidos. Los procedimientos generalmente proporcionan el compuesto final deseado en o cerca del final del procedimiento general, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir aún más el compuesto en una sal, polimorfo, hidrato, solvato o cocrystal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de diversas maneras usando materiales de partida disponibles en el mercado, compuestos conocidos en la literatura, o a partir de intermedios preparados fácilmente, empleando métodos y procedimientos de síntesis estándar conocidos para los expertos en el arte, o que será evidente para el experto en el arte a la luz de las enseñanzas en este documento. Los métodos y procedimientos de síntesis estándar para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales se pueden obtener de la literatura científica relevante o de los libros de texto estándar en el campo. Aunque no se limita a una o varias fuentes, textos clásicos tales como Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; y

Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999, son útiles y reconocidos libros de texto de referencia de síntesis orgánica conocidos para los expertos en el arte. Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no limitan, los procedimientos generales para la preparación de compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar convenientemente mediante una variedad de métodos familiares para los expertos en el arte. Los compuestos de esta invención con cada una de las fórmulas descritas en este documento se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos a partir de materiales de partida comercialmente disponibles o materiales de partida que se pueden preparar usando procedimientos de literatura. Estos procedimientos muestran la preparación de compuestos representativos de esta invención.

Experimental

Procedimiento general 1

A una mezcla de monometil fumarato (MMF) (1.0 equivalente) y HBTU (1.5 equivalentes) en dimetilformamida (25 ml por g de MMF) se le añadió base Hünigs (2.0 equivalentes). La solución de color marrón oscuro se agitó durante 10 minutos y se convirtió en una suspensión de color marrón, antes de la adición del alcohol (1.0 - 1.5 equivalentes). La reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío a 45 °C para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre sílice y en algunos casos se purificó adicionalmente por trituración con éter dietílico para dar el producto de éster limpio deseado. Todos los alcoholes estaban disponibles ya sea comercialmente o se elaboraron siguiendo procedimientos conocidos de la literatura.

Como alternativa al HBTU (*N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio hexafluorofosfato), se puede usar cualquiera de los siguientes reactivos de acoplamiento: EDCI/HOBt (*N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida clorhidrato/ hidroxibenzotriazol hidrato); COMU ((1-ciano-2-etoxi-2-oxoetilidenaminoxidimetilamino-morfolinocarbenio hexafluorofosfato); TBTU (tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TATU (*O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborato); Oxima (etil (hidroxiimino)cianoacetato); PyBOP ((benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio hexafluorofosfato); HOTT (*S*-(1-oxido-2-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio hexafluorofosfato); FDPP (difenilfosfinato de pentafluorofenilo); T3P (anhídrido propilfosfónico); DMTMM (tetrafluoroborato de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio); Py-Oxim (hexafluorofosfato [etil ciano(hidroxiimino)acetato-*O*²]tri-1-pirrolidinilfosfonio); TSTU (tetrafluoroborato de *N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio); TDBTU (tetrafluoroborato de *O*-(3,4-dihidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TPTU (tetrafluoroborato de *O*-(2-oxo-1(2*H*)piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); TOTU (tetrafluoroborato de *O*-[(etoxicarbonil)cianometilamino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio); IIDQ (1,2-dihidro-2-isobutoxi-1-quinolinocarboxilato de isobutilo); o PyCIU (hexafluorofosfato de clorodipirrolidinocarbenio),

Como alternativa a la base de Hünig (diisopropiletilamina), se puede usar una cualquiera de las siguientes bases de amina: trietilamina; tributilamina; trifenilamina; piridina; lutidina (2,6-dimetilpiridina); colidina (2,4,6-trimetilpiridina); imidazol; DMAP (4- (dimetilamino) piridina); DABCO(1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano); DBU (1,8-diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno); DBN(1,5-diazabicyclo [4.3.0] no-5-eno); o proton sponge® (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina).

Procedimiento general 2

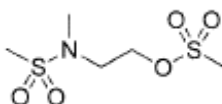
Una mezcla de monometil fumarato (MMF) (1.3 equivalente), el mesilato de alquilo (1 equivalente), y carbonato de potasio (1.5 equivalente) en acetonitrilo (50 ml por g de MMF) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se sometió a partición entre acetato de etilo e hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, y la fase orgánica se secó ($MgSO_4$). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto que se purificó en cada caso por cromatografía sobre sílice.

Análisis químico/procedimientos

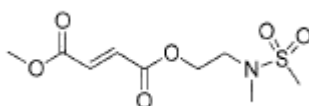
Los espectros de RMN descritos en este documento se obtuvieron con un espectrómetro de RMN Varian de 400 MHz usando técnicas estándar conocidas en la técnica.

Ejemplo 1

Compuesto 1: Metil (2-(*N*-metilmetilsulfonamido)etil) fumarato

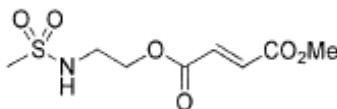


A una mezcla enfriada con hielo/metanol de 2-(metilamino)etanol (10.0g, 133 mmol) y trietilamina (37.2 mL, 266.4 mmol) en diclorometano (200 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (20.64 mL, 266.4 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se sometió a partición entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (300 mL) y diclorometano (300 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio 2-(N-metilmetilsulfonamido) etil metanosulfonato (22.64 g, 74% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 4.37 (2H, t), 3.52 (2H, t), 3.07 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.87 (s, 3H).



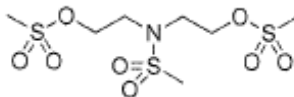
Se sintetizó el metil (2-(N-metilmetilsulfonamido)etil) fumarato a partir de 2-(N-metilmetilsulfonamido) etil metanosulfonato siguiendo el procedimiento general 2 (557 mg, 59%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6.87 (2H, d), 4.37 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.48 (2H, t), 2.95 (3H, s), 2.83 (3H, s). *m/z* [M+H]⁺ = 266.13.

Compuesto 2: Metil (2-(metilsulfonamido)etil) fumarato

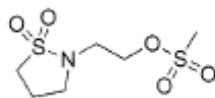


Se sintetizó el metil (2-(metilsulfonamido)etil) fumarato a partir de N-(2-hidroxi)etil)metanosulfonamida siguiendo el procedimiento general 1 (319 mg, 39 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 6.88 (2H, d), 4.69 (1H, br t), 4.34 (2H, t), 3.82(3H, s), 3.47 (2H, q), 2.99 (3H, s). *m/z* [M+H]⁺ = 258.11.

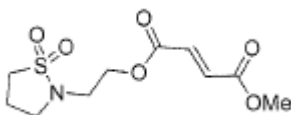
Compuesto 6: 2-(1,1-Dioxidoisotiazolidin-2-il)etil metil fumarato



A una mezcla enfriada con hielo/metanol de 2,2'-azanodiildietanol (4.0g, 38 mmol) y trietilamina (18.5 mL, 122 mmol) en diclorometano (200 mL) se le agregó cloruro de metanosulfonilo (9.4 mL, 133 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se sometió a partición entre hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado (300 mL) y diclorometano (300 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el producto en bruto. Esto se trituró con éter dietílico dando ((metilsulfonil)azanodiil)bis(etano-2,1-diil) dimetanosulfonato (7.1 g, 55% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 4.40 (4H, t), 3.65 (4H, t), 3.08 (s, 6H), 2.98 (3H, s).



A una suspensión de ((metilsulfonil)azanodiil)bis(etano-2,1-diil) dimetanosulfonato (7.1 g, 20.9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) at 5 °C se le agregó n-BuLi (1.6N en hexanos) (16 mL, 25.6 mmol). Después de 2 horas, la reacción se sometió a partición entre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (100 mL) y acetato de etilo (300 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄). La filtración y eliminación del disolvente a presión reducida dio el material bruto que se purificó por cromatografía sobre sílice (acetato de etilo al 80% en heptano) dando metanosulfonato de 2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etilo (1.90 g, 37% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 4.38 (2H, t), 3.43-3.37 (4H, m), 3.16 (2H, t), 3.07 (3H, s), 2.39 (2H, quin).



Se sintetizó 2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il) etil metil fumarato a partir de metanosulfonato de 2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)etilo siguiendo el procedimiento general 2 (367 mg, 31%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃); 6.88 (2H, d), 4.38 (2H, t), 3.80 (3H, s), 3.36 (4H, t), 3.14 (2H, t), 2.37 (2H, quin). *m/z* [M+H]⁺ = 278.16.

Ejemplo 2

5

Estabilidad química de los profármacos MMF

10

Se prepararon soluciones madre de los compuestos en acetonitrilo o acetonitrilo/MeOH a 0.05M. Se enriqueció una alícuota de 0.010 mL de la solución madre en 1 mL de solución reguladora de fosfato 50 mM pH 8 y se incubó a 37 °C. Por lo general, se tomaron muestras de alícuotas (0.010 mL) en diferentes puntos de tiempo e inmediatamente se inyectaron en la HPLC con detección UV (211 nm). Las áreas de pico correspondientes a los compuestos se representaron en función del tiempo y los datos se ajustaron a una desintegración monoexponencial de primer orden donde la constante de velocidad y la vida media se determinaron a partir de la pendiente (Tabla 2).

15

TABLA 2

| Compuesto | pH 8 (t ½, min) |
|-----------|-----------------|
| 1 | 187 |
| 2 | 143.5 |
| 6 | 202 |
| | |

Ejemplo 3

20

I. Datos de rayos X de cristal único para el compuesto 1 (Figura 1):

Se montó un cristal de agujas incoloro con dimensiones de 0.44 x 0.20 x 0.12 mm en un bucle de nylon usando una cantidad muy pequeña de aceite de paratona.

25

Los datos se recogieron usando un difractómetro basado en CCD (dispositivo de carga acoplada) Bruker equipado con un aparato Oxford Cryostream de baja temperatura que funciona a 173 K. Los datos se midieron usando escáneres omega y phi de 0.5° por cuadro durante 20 s. El número total de imágenes se basó en los resultados del programa COSMO, en la que se esperaba que la redundancia fuera de 4.0 y que la integridad fuera del 100% a 0.83 Å. Los parámetros celulares se recuperaron usando el software APEX II y se refinaron usando SAINT en todas las reflexiones observadas. La reducción de datos se realizó usando el software SAINT que corrige para Lp. Las correcciones de escala y absorción se aplicaron usando la técnica de escaneo múltiple SADABS, suministrada por George Sheldrick. Las estructuras se resuelven por el método directo usando el programa SHELXS-97 y se refinan por el método de mínimos cuadrados en F², SHELXL-97, que se incorporan en SHELXTL-PC V 6.10.

30

35

La estructura se resolvió en el grupo espacial P-1 (# 2). Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinan anisotrópicamente. Los hidrógenos se calcularon por métodos geométricos y se refinaron como modelo de conducción. El cristal usado para el estudio de difracción no mostró descomposición durante la recopilación de datos. Todos los dibujos se realizan al 50% de elipsoides.

40

Se analizó el compuesto 1 producido por el método descrito en el ejemplo 1. La figura 1 representa la celda unitaria. Los datos de rayos X de cristal único se incluyen a continuación:

Datos de cristal único:

45

Fórmula empírica: C₉ H₁₅ N O₆ S

Peso de la fórmula: 265.28

Temperatura: 173 (2) K

Longitud de onda: 1.54178 Å

Grupo espacial: P-1

50

Dimensiones de la celda unitaria: a = 5.41860 (10) Å α = 103.3520 (10) °
 b = 7.49550 (10) Å β = 90.2790 (10) °
 c = 15.4618 (3) Å γ = 100.1950 (10) °

Volumen: 600.674 (18) Å³

Z: 2

Densidad (calculada): 1.467 mg/m³

55

Coefficiente de absorción: 2.592 mm⁻¹

F (000): 280

Tamaño de cristal: 0.44 x 0.20 x 0.12 mm³

Reflexiones recogidas: 9112

Reflexiones independientes: 2283 [R (int) = 0.0214]

60

Método de refinamiento: mínimos cuadrados de matriz completa en F²

Bondad de ajuste en F^2 : 1.077

Índices R finales [$I > 2 \sigma(I)$] $R1 = 0.0306$, $wR2 = 0.0808$

Índices R (todos los datos): $R1 = 0.0312$, $wR2 = 0.0812$

5 II. Datos de rayos X de cristal único para el compuesto 2 (Figura 2):

Se montó un cristal de placa incoloro con dimensiones de 0.51 x 0.17 x 0.06 mm en un bucle de nylon usando una cantidad muy pequeña de aceite de paratona.

10 Los datos se recogieron usando un difractor basado en CCD Bruker (dispositivo de carga acoplada) equipado con un aparato Oxford Cryostream de baja temperatura que funciona a 173 K. Los datos se midieron usando escáneres omega y phi de 0.5° por cuadro durante 20 s. El número total de imágenes se basó en los resultados del programa COSMO, donde se esperaba que la redundancia fuera de 4.0 y que la integridad fuera del 100% a 0.83 Å. Los parámetros celulares se recuperaron usando el software APEX II y se refinaron usando SAINT en todas las reflexiones observadas. La reducción de datos se realizó usando el software SAINT que corrige para Lp. Las correcciones de escala y absorción se aplicaron usando la técnica de escaneo múltiple SADABS, suministrada por George Sheldrick. Las estructuras se resuelven por el método directo usando el programa SHELXS-97 y se refinan por el método de mínimos cuadrados en F^2 , SHELXL-97, que se incorporan en SHELXTL-PC V 6.10.

20 La estructura se resolvió en el grupo espacial $P2_1/c$ (# 14). Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinan anisotrópicamente. Los hidrógenos se calcularon por métodos geométricos y se refinaron como modelo de conducción. El cristal usado para el estudio de difracción no mostró descomposición durante la recopilación de datos. Todos los dibujos se realizan al 50% de elipsoides.

25 Se analizó el compuesto 2 producido por el método descrito en el ejemplo 1. La figura 2 representa la celda unitaria. Los datos de rayos X de cristal único se incluyen a continuación:

Datos de cristal único:

30 Fórmula empírica: $C_8 H_{12} N_6 S$

Peso fórmula: 250.25

Temperatura: 173 (2) K

Longitud de onda: 0.71073 Å

Grupo espacial: $P 2_1/c$

35 Dimensiones de la celda unitaria: $a = 11.9021 (16) \text{ \AA}$ $\alpha = 90^\circ$.
 $b = 5.4515 (7) \text{ \AA}$ $\beta = 95.554 (2)^\circ$.
 $c = 17.404 (2) \text{ \AA}$ $\gamma = 90^\circ$.

Volumen: 1123.9 (3) Å³

Z: 4

40 Densidad (calculada): 1.479 mg/m³

Coefficiente de absorción: 0.301 mm⁻¹

F (000): 524

Tamaño de cristal: 0.51 x 0.17 x 0.06 mm³

Reflexiones recogidas: 8775

45 Reflexiones independientes: 2063 [$R(\text{int}) = 0.0368$]

Método de refinamiento: mínimos cuadrados de matriz completa en F^2

Bondad de ajuste en F^2 : 1.053

Índices R finales [$I > 2 \sigma(I)$] $R1 = 0.0356$, $wR2 = 0.0959$

Índices R (todos los datos): $R1 = 0.0419$, $wR2 = 0.1015$

50 III. Datos de rayos X de cristal único para el compuesto 6 (Figura 3):

Se montó un cristal de placa incoloro con dimensiones de 0.29 x 0.18 x 0.08 mm en un bucle de nylon usando una cantidad muy pequeña de aceite de paratona.

55 Los datos se recogieron usando un difractor basado en CCD Bruker (dispositivo de carga acoplada) equipado con un aparato Oxford Cryostream de baja temperatura que funciona a 173 K. Los datos se midieron usando escáneres omega y phi de 0.5° por cuadro durante 20 s. El número total de imágenes se basó en los resultados del programa COSMO, donde se esperaba que la redundancia fuera de 4.0 y que la integridad fuera del 100% a 0.83 Å. Los parámetros celulares se recuperaron usando el software APEX II y se refinaron usando SAINT en todas las reflexiones observadas. La reducción de datos se realizó usando el software SAINT que corrige para Lp. Las correcciones de escala y absorción se aplicaron usando la técnica de escaneo múltiple SADABS, suministrada por George Sheldrick. Las estructuras se resuelven por el método directo usando el programa SHELXS-97 y se refinan por el método de mínimos cuadrados en F^2 , SHELXL-97, que se incorporan en SHELXTL-PC V 6.10.

65

La estructura se resolvió en el grupo espacial P-1 (# 2). Todos los átomos que no son de hidrógeno se refinan anisotrópicamente. Los hidrógenos se calcularon por métodos geométricos y se refinaron como modelo de conducción. El cristal usado para el estudio de difracción no mostró descomposición durante la recopilación de datos. Todos los dibujos se realizan al 50% de elipsoides.

5 Se analizó el compuesto 6 producido por el método descrito en el ejemplo 1. La figura 3 representa la celda unitaria. Los datos de rayos X de cristal único se incluyen a continuación:

Datos de cristal único:

10 Fórmula empírica: C₁₀H₁₅N O₆S
 Peso de la fórmula: 277.29
 Temperatura: 173 (2) K
 Longitud de onda: 0.71073 Å
 15 Grupo espacial: P-1

Dimensiones de la celda unitaria: $a = 6.0125 (10) \text{ \AA}$ $\alpha = 102.435 (2)^\circ$.
 $b = 9.1418 (15) \text{ \AA}$ $\beta = 99.174 (2)^\circ$.
 $c = 12.006 (2) \text{ \AA}$ $\gamma = 105.445 (2)^\circ$.

20 Volumen: 604.45 (17) Å³
 Z: 2
 Densidad (calculada): 1.524 mg/m³
 Coeficiente de absorción: 0.288 mm⁻¹
 25 F (000): 292
 Tamaño de cristal: 0.29 x 0.19 x 0.08 mm³
 Reflexiones recogidas: 9989
 Reflexiones independientes: 2216 [R (int) = 0.0389]
 Método de refinamiento: mínimos cuadrados de matriz completa en F²
 30 Bondad de ajuste en F²: 1.087
 Índices R finales [$I > 2 \sigma(I)$] R1 = 0.0379, wR2 = 0.0983
 Índices R (todos los datos): R1 = 0.0485, wR2 = 0.1062

Ejemplo 4

35 Administración de MMF en ratas tras la administración oral de profármacos

Las ratas se obtuvieron comercialmente y se les coloca una cánula previamente en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Todos los animales se sometieron a ayuno durante la noche y hasta 4 horas después de la dosificación de un profármaco en la divulgación.

Se recogieron muestras de sangre (0.25 mL/muestra) de todos los animales en diferentes puntos de tiempo hasta 24 horas después de la dosis en tubos que contenían fluoruro de sodio/EDTA de sodio. Las muestras se centrifugaron para obtener plasma. Las muestras de plasma se transfirieron a tubos simples y se almacenaron a -70 °C o menos antes del análisis.

Para preparar los patrones de análisis, se inactivaron 20 µl de estándar de plasma de rata con 60 µl de patrón interno. Los tubos de muestra se sometieron a vórtice durante al menos 1 minuto y luego se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos. Luego se transfirieron 50 µl de sobrenadante a placas de 96 pocillos que contenían 100 µl de agua para análisis por LC-MS-MS.

El análisis LC-MS/MS se realizó usando un API 4000 equipado con HPLC y muestreador automático. Se usaron las siguientes condiciones de columna de HPLC: columna de HPLC: Waters Atlantis T3; velocidad de flujo 0.5 mL/min; tiempo de ejecución 5 min; fase móvil A: ácido fórmico al 0.1% en agua; fase móvil B: ácido fórmico al 0.1% en acetonitrilo (ACN); gradiente: 98% de A/2% de B a 0.0 min; 98% de A/2% de B a 1 min; 5% de A/95% de B a 3 min; 5% de A/95% de B a 3.75 min; 97% de A/3% de B a 4 min; y 98% de A/2% de B a 5.0 min. MMF se monitorizó en modo de iones positivos.

El profármaco MMF, DMF o MMF se administró por sonda oral a grupos de dos a seis ratas Sprague-Dawley macho adultas (aproximadamente 250 g). Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. El profármaco MMF, DMF o MMF se administró por vía oral en una solución acuosa de hidroxipropilmetilcelulosa al 0.5% (HPMC), polisorbato 80 al 0.02% y solución reguladora de citrato 20 mM (pH 5), a una dosis de 10 mg-equivalentes de MMF por kg de peso corporal.

65 El porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%) de MMF se determinó comparando el área bajo la curva de concentración de MMF frente al tiempo (AUC) después de la administración oral de profármacos de MMF, DMF o

MMF con el AUC de la curva de concentración de MMF frente al tiempo después de la administración intravenosa de MMF sobre una base de dosis normalizada.

5 Los profármacos de MMF, cuando se administraron por vía oral a ratas a una dosis de 10 mg/kg de equivalentes de MMF en el vehículo acuoso, exhibieron una biodisponibilidad oral absoluta (en relación con IV) que varía desde aproximadamente 3% a aproximadamente 96% (Véase la Tabla 3)

TABLA 3

| Compuesto | Porcentaje de biodisponibilidad absoluta (F%) |
|-------------|---|
| MMF | 69.6 |
| DMF | 69.6 |
| Compuesto 1 | 87.2-92.1 |
| Compuesto 2 | 66.1-95.3 |
| Compuesto 6 | 73.2-99.6 |

10

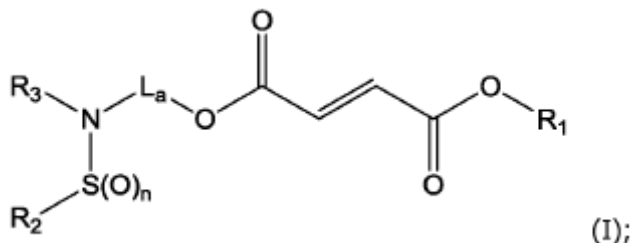
Ejemplo 5

Estabilidad física de los profármacos instantáneos y DMF en forma cristalina

15 La estabilidad física de los compuestos de la presente invención y el dimetil fumarato (DMF) se midieron mediante análisis termogravimétrico (TGA). La figura 4 muestra un gráfico de pérdida de peso a 55 °C frente al tiempo para el compuesto 1 (10.53 mg), sin cambios, y DMF (4.97 mg), pérdida de peso ~100% en menos de 2 horas. La figura 5 muestra un gráfico de pérdida de peso a 55 °C frente al tiempo para el compuesto 2 (9.20 mg), sin cambios, y DMF (4.97 mg), pérdida de peso ~100% en menos de 2 horas. Estos datos indican que DMF se somete a sublimación
 20 mientras que los compuestos 1 y 2 son físicamente estables en condiciones similares.

REIVINDICACIONES

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



5

en la que:

R₁ es metilo;

10

L_a es alquilo C₁-C₆, carbociclo C₃-C₁₀, arilo C₆-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, carbociclo, arilo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con halógeno;

15

R₂ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

20

R₃ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, SO₂R₄ o S(O)R₄, en el que los grupos alquilo, alqueno o alquino están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆), o CN;

25

R₄ es alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, OH, arilo C₆-C₁₀, carbociclo C₃-C₁₀, heterociclo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, o heteroarilo que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros y 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en el que los grupos alquilo, alqueno, alquino, arilo, carbociclo, heterociclo o heteroarilo están opcionalmente sustituidos una o más veces independientemente con alquilo C₁-C₆, OH, O(alquilo C₁-C₆), oxo, halógeno, NH₂, N(H)(alquilo C₁-C₆), N(alquilo C₁-C₆)₂, SO₂H, SO₂(alquilo C₁-C₆), CHO, CO₂H, CO₂(alquilo C₁-C₆) o CN;

30

o alternatively, R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y

35

n es 1 o 2.

40

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ es alquilo C₁-C₁₀ o fenilo opcionalmente sustituido una o más veces con alquilo C₁-C₆, OH u O(alquilo C₁-C₆).

45

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que R₃ es H o alquilo C₁-C₁₀.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo.

50

5. El compuesto de las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R₄ es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀.

55

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que L_a es un alquilo C₁-C₆.

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

L_a es un alquilo C₁-C₆;

R_2 es alquilo C₁-C₁₀ o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀;

5 R_3 es H, alquilo C₁-C₁₀, SO₂R₄ o S(O)R₄;

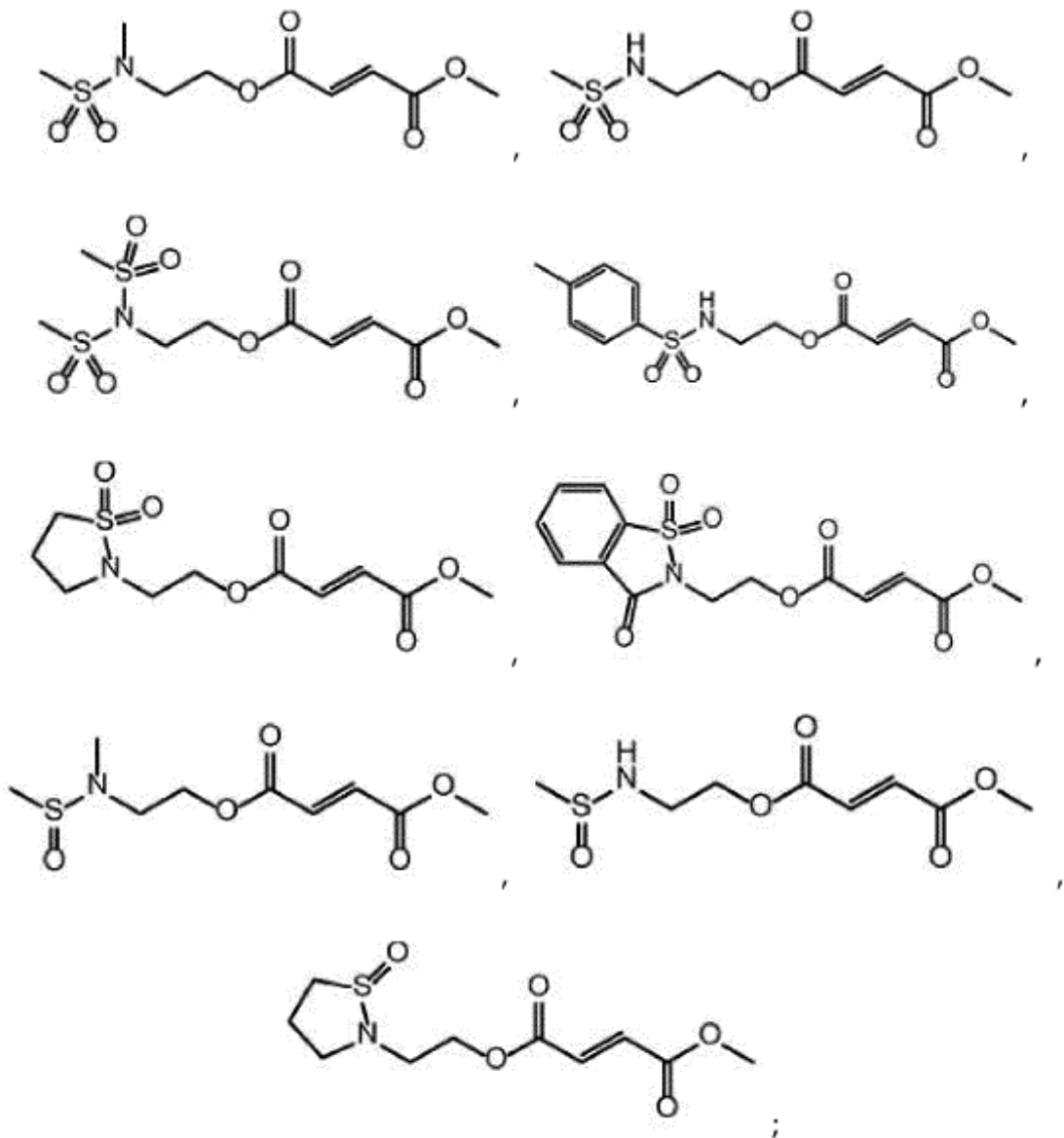
R_4 es alquilo C₁-C₁₀ opcionalmente sustituido con halógeno, o arilo C₆-C₁₀ opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₁₀;

10 o alternativamente, R_2 y R_3 , junto con los átomos a los que están unidos, forman una unidad estructural cíclica que comprende uno o dos anillos de 5 o 6 miembros, y opcionalmente comprende además 1-5 heteroátomos adicionales seleccionados de N, O y S, en el que los anillos pueden estar opcionalmente sustituidos con oxo; y

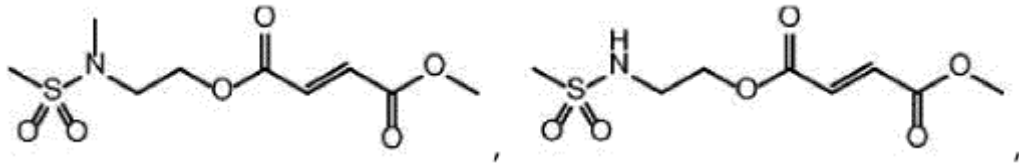
n es 1 o 2; preferiblemente, en el que R_2 es alquilo C₁-C₁₀ y R_3 es H o alquilo C₁-C₁₀.

15

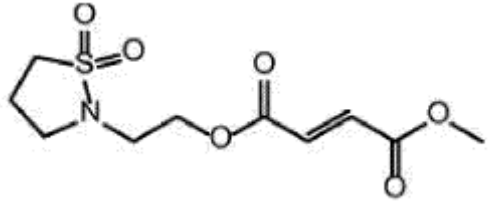
8. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; preferiblemente seleccionado del grupo que consiste en:

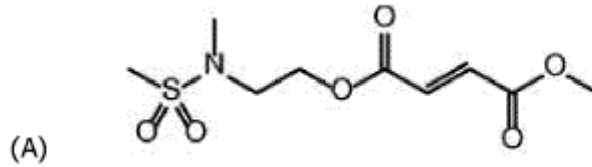


y

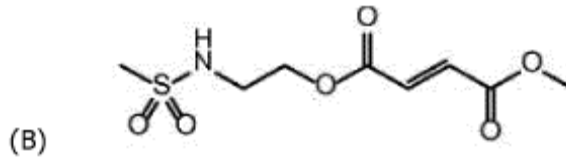


5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

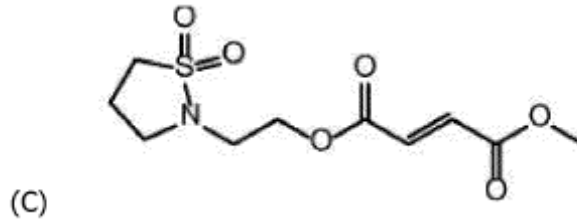
9. El compuesto de la reivindicación 1, seleccionado entre ya sea uno de (A) a (C):



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad neurológica.

11. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10, en la que la enfermedad neurológica es la esclerosis múltiple, preferiblemente es la esclerosis múltiple recurrente-remitente.

25 12. La composición farmacéutica para uso según la reivindicación 10 u 11, en la que el compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable.

13. Una composición farmacéutica que comprende:

30 (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y

(ii) un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, en la que la cantidad terapéuticamente eficaz es suficiente para el tratamiento de la esclerosis múltiple.

5 15. Un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método de tratamiento de una enfermedad neurológica.

FIGURA 1

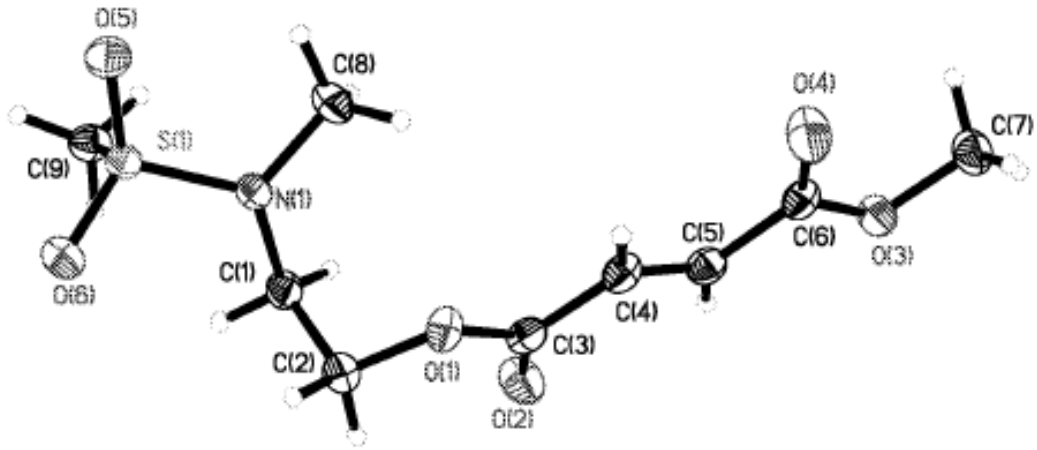


FIGURA 2

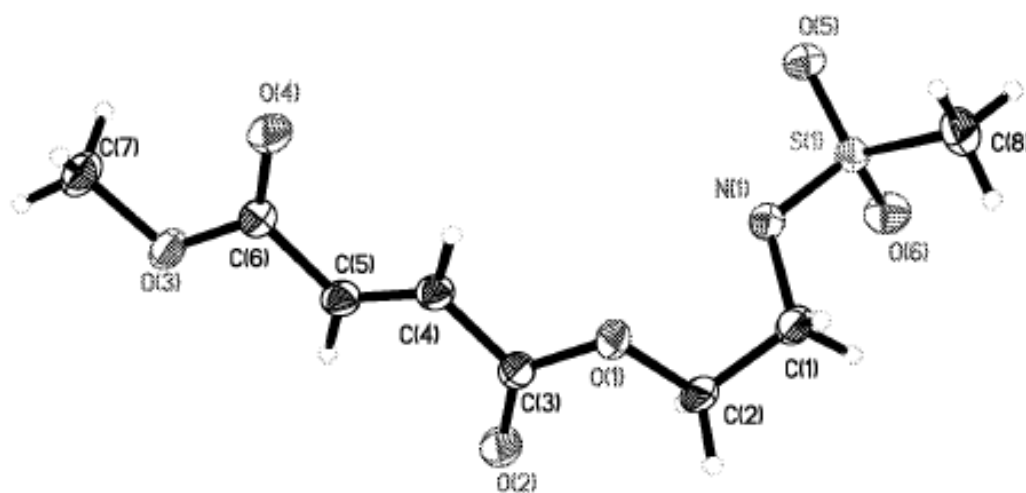


FIGURA 3

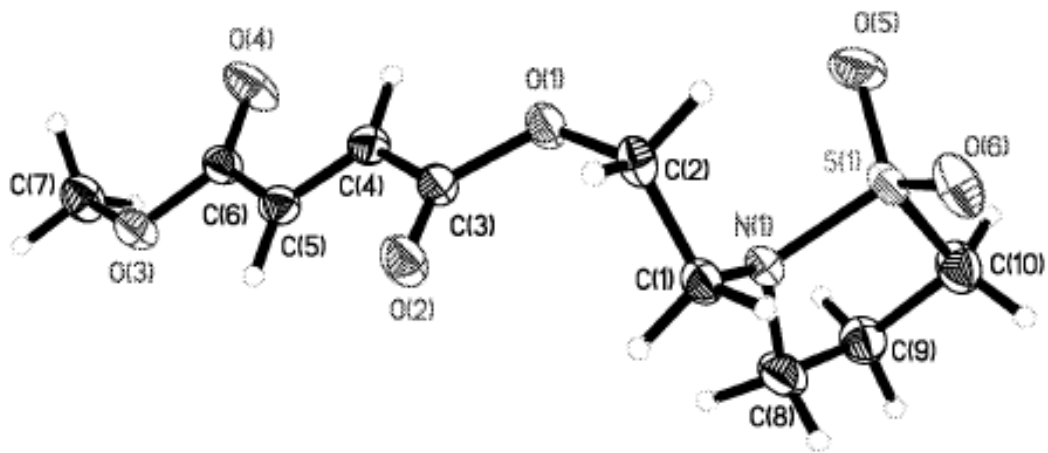


FIGURA 4

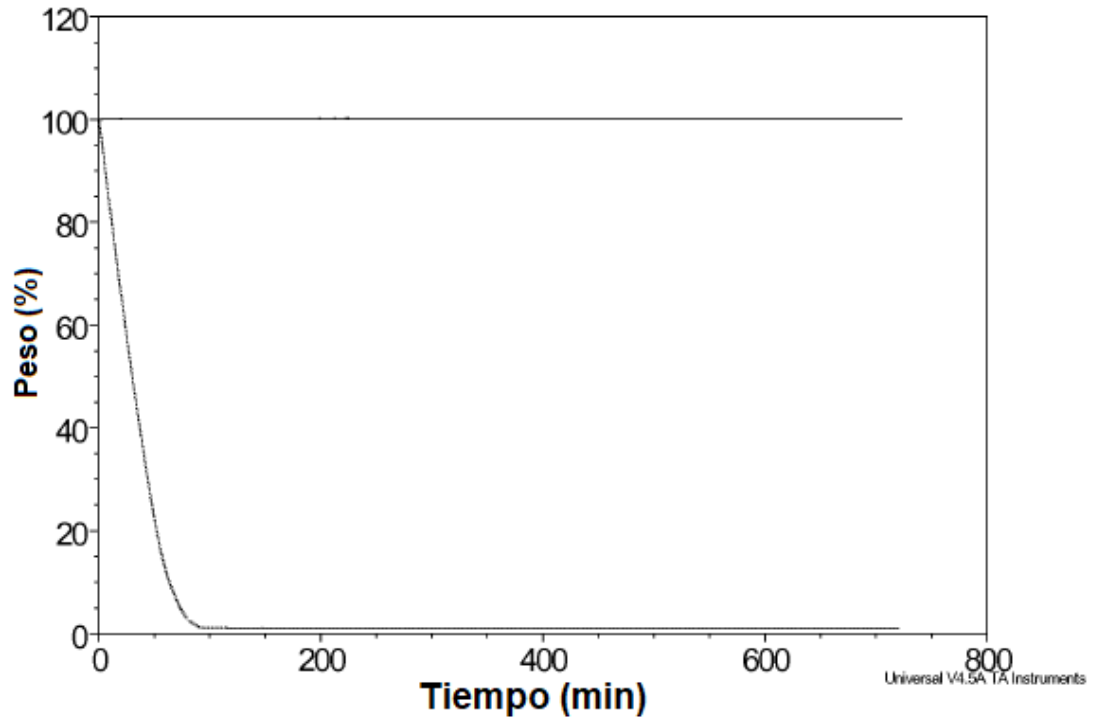


FIGURA 5

