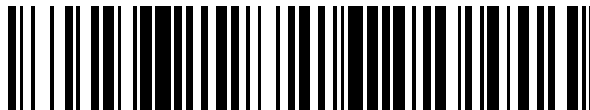


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 295**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4192 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07K 5/097 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.12.2010 PCT/US2010/062085**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.07.2011 WO11084848**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2010 E 10842756 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019 EP 2521545**

54 Título: **Profármacos de compuestos heteroaromáticos**

30 Prioridad:

07.01.2010 US 292998 P

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

22.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BLUMBERG, LAURA, COOK y
ALMARSSON, ORN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 768 295 T3

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

DESCRIPCIÓN

Profármacos de compuestos heteroaromáticos.

5 Antecedentes de la invención

(i) Campo de la invención

La presente invención se refiere a profármacos de fármacos heteroaromáticos.

10

(ii) Antecedentes de la invención

15 Los sistemas de suministro de fármacos a menudo son críticos para la administración segura y efectiva de un agente biológicamente activo. Quizás la importancia de estos sistemas se comprende mejor cuando se considera el cumplimiento del paciente y la dosificación consistente. Por ejemplo, reducir el requisito de dosificación de un fármaco de cuatro veces al día a una dosis única por día tendría un valor significativo en términos de garantizar el cumplimiento del paciente y optimizar la terapia.

20 La optimización de la biodisponibilidad y la duración de la acción de un fármaco tiene muchos beneficios potenciales. Para conveniencia del paciente y cumplimiento mejorado, generalmente se reconoce que es deseable una dosificación menos frecuente. Al extender el período a través del cual se libera el fármaco, se espera una mayor duración de acción por dosis. Esto conducirá a una mejora general de los parámetros de dosificación, tales como tomar un fármaco una vez al día donde previamente ha requerido cuatro dosis por día o dosificar una vez a la semana o incluso con menos frecuencia cuando se requería la dosificación diaria. Actualmente, muchos fármacos se dosifican una vez al día, pero
25 no todos estos fármacos tienen propiedades farmacocinéticas adecuadas para intervalos de dosificación de exactamente veinticuatro horas. Extender el período a través del cual se liberan estos fármacos también sería beneficioso.

30 Una de las consideraciones fundamentales en la terapia farmacológica implica la relación entre los niveles sanguíneos y la actividad terapéutica. Para la mayoría de los fármacos, es de importancia primordial que los niveles séricos permanezcan entre una concentración mínimamente efectiva y un nivel potencialmente tóxico. En términos farmacocinéticos, los picos y valles de los niveles sanguíneos de un fármaco se ajustan idealmente dentro de la ventana terapéutica de las concentraciones séricas. Para ciertos agentes terapéuticos, esta ventana es tan estrecha que la formulación de la dosificación se vuelve crítica.

35 En un intento por abordar la necesidad de una biodisponibilidad mejorada, se han desarrollado varias tecnologías de modulación de liberación de fármacos. Los recubrimientos entéricos se han utilizado como protectores de productos farmacéuticos en el estómago y los agentes activos microencapsulantes que utilizan microesferas proteicas, liposomas o polisacáridos han sido efectivos para disminuir la degradación enzimática del agente activo. Los adyuvantes
40 inhibidores de la enzima también se han utilizado para prevenir la degradación enzimática.

Un amplio rango de formulaciones farmacéuticas proporciona una liberación sostenida a través de la microencapsulación del agente activo en amidas de ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos condensados térmicamente. Los aditivos que hacen la liberación lenta también se pueden intermezclar con una gran
45 variedad de agentes activos en las formulaciones de tabletas.

50 Si bien las tecnologías de microencapsulación y recubrimiento entérico imparten una mayor estabilidad y propiedades de liberación prolongada a las sustancias del agente activo, estas tecnologías adolecen de varias deficiencias. La incorporación del agente activo a menudo depende de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y complicar la reproducibilidad de la dosificación. Además, los fármacos encapsulados dependen de la difusión fuera de la matriz o de la degradación de la matriz, o de ambos, lo que depende en gran medida de las propiedades químicas y la solubilidad en agua del agente activo. Por el contrario, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, desafortunadamente, pueden liberar el agente activo en ráfagas (descarga de dosis) con potencial de efectos adversos y un agente activo limitado disponible para la liberación sostenida. Adicionalmente,
55 en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación requerido para la liberación del agente activo no es confiable. Por ejemplo, debido a que un agente activo con recubrimiento entérico depende del pH para liberar el agente activo y el pH y el tiempo de residencia varían, la tasa de liberación y el tiempo son difíciles de controlar.

60 Varios sistemas de suministro de fármacos implantables han utilizado la unión de polipéptidos a fármacos. Además, otros portadores poliméricos grandes que incorporan fármacos en sus matrices se utilizan como implantes para la liberación gradual del fármaco. Aún otra tecnología combina las ventajas de la unión covalente de fármacos con la formación de liposomas, donde el ingrediente activo está unido a películas lipídicas altamente ordenadas.

65 Sin embargo, todavía existe la necesidad de un sistema de administración de agente activo que pueda administrar ciertos agentes activos que hasta ahora no han sido formulados o que son difíciles de formular en una formulación de

liberación sostenida para su liberación durante un período prolongado de tiempo y que sea conveniente para la dosificación del paciente .

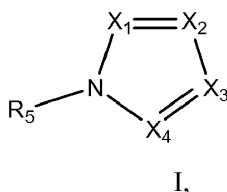
5 El documento US2006293283 se refiere a profármacos de antagonistas del receptor de adenosina A2B, y su uso en el tratamiento de mamíferos para diversos estados de enfermedad. El documento US2002137739 se refiere a derivados tricíclicos de triazolobenzazepina en forma de un profármaco.

10 Existe una necesidad generalmente reconocida de suministro sostenido de fármacos que reduce el requisito de dosificación diaria y permite la liberación controlada y sostenida del fármaco original y también evita irregularidades de liberación y formulaciones engorrosas encontradas con los métodos típicos de liberación sostenida controlada.

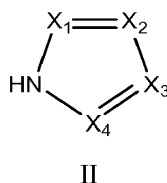
Resumen de la invención

15 La presente invención logra esto extendiendo el período durante el cual un fármaco original que contiene NH heteroarilo se libera y absorbe después de la administración al paciente y proporciona una duración de acción por dosis más larga de lo que se espera actualmente. En una realización, los compuestos adecuados para uso en los métodos divulgados aquí son derivados de fármacos originales que contienen NH heteroarilo que están sustituidos en el átomo de nitrógeno NH con unidades estructurales de profármacos lábiles. Preferiblemente, las unidades estructurales de profármacos son hidrófobas y reducen la solubilidad a pH fisiológico (pH 7.0), así como modulan los parámetros de polaridad y lipofilicidad del profármaco en comparación con el fármaco original. En realizaciones preferidas, las unidades estructurales de profármaco reducen la solubilidad del profármaco en comparación con el fármaco original en un rango de pH de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 7.5, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7.5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.5, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.5.

25 En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia por inyección subcutánea o intramuscular para administrar un compuesto farmacológico original de Fórmula II,



35 en donde X₁ a X₄ son tales que el compuesto farmacológico original de fórmula II es mepiprazol, dexmedetomidina, albenbazol, carbendazol, ciclobendazol, mebendazol, tiabendazol, almotriptán, dolasetrón, eletriptán, lisurida, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, frovatriptán, zolmitriptán, ergotamina, alosetrón, delavirdina, atevirdina, bopindolol, bucindolol, candesartán, deserpidina, mibefradilo, mesilato ergoloide, indoramina, irbesartan, mepindolol, olmesartan, reserpina, rescinamina, losartán, tasesartan, valsartan, raubasine, sirosingopina, carmoxirol, rescimetol, cabergolina, pergolida, bromocriptina, tergurida, ambufilina, cimetidina, lansoprazol, omeprazol, pantaprozol, rabeprazol, cefatrizina, daptomicina, ergonovina, metilergonovina, etodolac, liarozol, pemetrexed, tiamiprina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, voacamina, venflunina, oxipertina, indalпина, roxindol, pemirolast, tazanolast, traxanox, pimobendan, sulmazol, pranlukast, ramosetron, tropisetron, alizaprida, bendazol, tadalafil, alopurinol, azatioprina, yohimbina, conivaptán, adrenoglomerulotropina, octreotida, somatostatina, exenatida, teriparatida, leuporelina o goserelina; y/o cada uno de X₁ a X₄ es independientemente N o CR, siempre que al menos uno de X₁-X₄ sea CR. Los grupos R se combinan para formar la porción del compuesto además del anillo heteroaromático de cinco miembros. Por ejemplo, los grupos R pueden ser independientemente hidrógeno, alifático, aromático, heteroaromático opcionalmente sustituido o una combinación de los mismos. Los grupos R también pueden tomarse junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar uno o más sistemas de anillos condensados opcionalmente sustituidos. R₅ se selecciona de -C(R₈)(R₉)-OC(O)OR₁₀ y -C(R₈)(R₉)-OC(O)R₁₀. R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno o alifático; o R₈ es -C(O)H o -CH(OH)CH₂OH y R₉ es hidrógeno. R₁₀ es alquilo C₇-C₂₄, alquenilo C₇-C₂₄ o alquínilo C₇-C₂₄.

55 La divulgación también proporciona un método de suministro sostenido de un fármaco original que contiene NH heteroarilo que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto producido mediante la

sustitución de una unidad estructural de profármaco enlazado a aldehído hidrófobo lábil en el átomo de nitrógeno NH heteroaromático. Preferiblemente, el compuesto tiene una solubilidad disminuida bajo condiciones fisiológicas y una actividad sostenida tras la dosificación en comparación con el compuesto farmacológico original.

5 La divulgación también proporciona un método para administrar un fármaco original que contiene NH heteroarilo que comprende administrar a un sujeto una cantidad efectiva de un compuesto producido mediante la sustitución de una unidad estructural de profármaco enlazado a aldehído hidrófobo lábil en el átomo de nitrógeno NH heteroaromático. El método elimina sustancialmente los efectos colaterales indeseables observados tras la administración del fármaco original en sí mismo al reducir la concentración plasmática máxima del fármaco original mientras se mantienen niveles terapéuticos sostenidos. En ciertas realizaciones, el efecto colateral del fármaco original es la sedación.

15 La divulgación también proporciona un método para producir un profármaco de un compuesto farmacológico original que contiene NH heteroaromático, en donde el profármaco tiene una solubilidad disminuida bajo condiciones fisiológicas y una actividad sostenida tras la dosificación en comparación con el compuesto farmacológico original. El método comprende modificar el fármaco original mediante la sustitución de una unidad estructural de profármaco lábil e hidrófobo en el átomo de nitrógeno NH heteroaromático. Preferiblemente, el compuesto farmacológico original está representado por la Fórmula II, la unidad estructural de profármaco está representada por R₅, donde R₅ tiene el significado dado anteriormente, y el profármaco está representado por la Fórmula I.

20 La divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I. También se divulgan métodos para usar un compuesto de Fórmula I en terapia.

Descripción detallada de la invención

25 Los compuestos profármacos de la presente invención proporcionan niveles terapéuticos sostenidos o prolongados del compuesto original después de la administración. La "liberación sostenida" típicamente se refiere al desplazamiento de absorción hacia una cinética lenta de primer orden. La "liberación prolongada" se refiere típicamente a proporcionar una cinética de orden cero para la absorción del compuesto. El mecanismo para la liberación programada puede deberse a varios factores que incluyen, pero no se limitan a, la disminución de la solubilidad del profármaco en relación con el fármaco original, lo que resulta en una disolución más gradual y una liberación más lenta del fármaco original por la acción de enzimas séricas o hidrólisis química. El término "liberación sostenida" como se usa en el presente documento significa que la administración de un profármaco de la invención da como resultado niveles sistémicos, locales o plasmáticos efectivos del fármaco original en el paciente durante un período de tiempo que es más prolongado que el resultado de la administración del fármaco original en sí.

35 El fármaco que contiene NH heteroaromático puede ser cualquier fármaco que contenga NH heteroaromático que induce un efecto local o sistémico deseado. Tales fármacos comprenden un anillo heteroaromático que comprende un grupo NH, tal como grupos heteroaromáticos que contienen nitrógeno de cinco miembros o grupos policíclicos fusionados que comprenden un grupo heteroaromático que contiene nitrógeno de cinco miembros. Preferiblemente, el grupo heteroaromático tiene un pKa, medido en dimetilsulfóxido, de aproximadamente 21 o menos.

45 Los fármacos que contienen NH heteroaromáticos incluyen amplias clases de compuestos. En general, esto incluye: agentes analgésicos; agentes anestésicos; agentes antiartríticos; fármacos respiratorios, incluidos agentes antiasmáticos; agentes anticancerígenos, que incluyen agentes antineoplásicos; anticolinérgicos; anticonvulsivos; antidepresivos, agentes antidiabéticos; antidiarreicos; antihelmínticos; antihistamínicos; agentes antihiperlipidémicos; agentes antihipertensivos; agentes antiinfecciosos tales como antibióticos y agentes antivirales; agentes antiinflamatorios; preparaciones antimigrañas; antinauseantes; fármacos antiparkinson; antiprurícticos; antipsicóticos; antipiréticos; antiespasmódicos; agentes antituberculosos; agentes antiulcerosos; agentes antivirales; ansiolíticos; supresores del apetito; fármacos para el trastorno por déficit de atención (ADD) y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD); preparaciones cardiovasculares que incluyen bloqueadores de los canales de calcio, agentes del CNS; betabloqueantes y agentes antiaritmicos; estimulantes del sistema nervioso central; nootrópicos; preparaciones para la tos y el resfriado, incluidos descongestionantes; diuréticos; materiales genéticos; remedios de hierbas; hormonolíticos; hipnóticos; agentes hipoglucémicos; agentes inmunosupresores; inhibidores de leucotrienos; inhibidores mitóticos; relajantes musculares; antagonistas narcóticos; agonistas opioides; nicotina; agentes nutricionales, tales como vitaminas, aminoácidos esenciales y ácidos grasos; fármacos oftálmicos tales como agentes antiglaucoma; parasimpaticolíticos; fármacos peptídicos; psicoestimulantes; sedantes; esteroides; simpaticomiméticos; tranquilizantes y vasodilatadores incluyendo coronarios generales, periféricos y cerebrales.

60 Los fármacos originales que contienen NH heteroaromáticos específicos representan una variedad de clases de fármacos. Tales fármacos incluyen tranquilizantes y sedantes, tales como mepiprazol y dexmedetomidina; agentes antihelmínticos, tales como albendazol, carbendazol, ciclobendazol, mebendazol y tiabendazol; agentes antimigraña, tales como almotriptán, dolasetrón, eletriptán, lisurida, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, frovatriptán, zolmitriptán y ergotamina; tratamientos para el síndrome del intestino irritable, tales como alosetron; agentes antivirales, tales como delavirdina y atevirdina; agentes antihipertensivos, tales como bopindolol, bucindolol, candesartán, deserpidina, mibefradil, mesilato ergoloide, indoramina, irbesartán, mepindolol, olmesartán, reserpina, rescinamina, losartán, tasosartán, valsartán, raubasina, sirosingopina, carboxirol y rescimetol; agentes antiparkinson, tales como

cabergolina, pergolida, bromocriptina y tergurida; broncodilatadores, tales como ambuflina; agentes antiulcerativos, tales como cimetidina, lansoprazol, omeprazol, pantaprozol y rabeprazol; agentes antibacterianos, tales como cefatrizina y daptomicina; agentes oxitócicos, tales como ergonovina y metilergonovina; analgésicos, tales como etodolac; agentes antineoplásicos, tales como liarozol, pemetrexed, tiamiprina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, voacamina y venflunina; antidepresivos, tales como oxipertina, indalpina y roxindol; agentes antialérgicos, tales como pemirolast, tazanolast y traxanox; agentes cardiopónicos, tales como pimobendan y sulmazol; antiasmáticos, tales como pranlukast; antieméticos, tales como ramosetron, tropisetron y alizapride; vasodilatadores, tales como bendazol y tadalafil; agentes anti-gota, tales como alopurinol; agentes antirreumáticos, tales como azatioprina; midriáticos, tales como la yohimbina; terapias para la insuficiencia cardíaca congestiva, tales como conivaptán; y agentes hormonales, tales como adrenoglomerulotropina, octreotida, somatostatina, exenatida, teriparatida, leuprorelina y goserelina.

En una realización, el fármaco original es un péptido que comprende al menos un grupo NH heteroaromático. Tales péptidos incluyen péptidos que comprenden de 2 a aproximadamente 50, de 2 a aproximadamente 40, de 2 a aproximadamente 20 o de 2 a aproximadamente 12 residuos de aminoácidos, que incluyen al menos un residuo seleccionado de triptófano e histidina. Los péptidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), exenatida, daptomicina, octreotida, somatostatina, teriparatida, leuprorelina y goserelina.

Si bien los fármacos originales que contienen NH heteroaromáticos de los que pueden derivarse los profármacos de la invención son numerosos, muchas de las estructuras químicas de los profármacos de la invención pueden caracterizarse por ciertos tipos de estructura general. Un tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo pirrol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo imidazol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo 1,2,3- o 1,2,4-triazol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo tetrazol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo bencimidazol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo indol. Otro tipo incluye compuestos en los que el grupo heteroaromático es un grupo pirazol.

Los fármacos originales que contienen bencimidazol que se pueden modificar para producir profármacos de la invención incluyen albenazol, carbendazol, ciclobendazol, lansoprazol, liarozol, mebendazol, mizolastina, omeprazol, pantaprazol, pimobendan, rabeprazol, tiabendazol, bendazol y mibefradil. Los fármacos que contienen bencimidazol preferidos incluyen lansoprazol, mibefradil y pimobendan.

Los fármacos originales que contienen imidazol que pueden modificarse para producir profármacos de la invención incluyen alosetrón, ambuflina, cimetidina, conivaptán, dexmedetomidina, ramosetron, tiamiprina, sulmazol, azatioprina, exenatida, teriparatida, hormona liberadora de tirotrópina (TRH), grelina y grelina. Los fármacos que contienen imidazol preferidos incluyen conivaptán, sulmazol y azatioprina.

Los fármacos originales que contienen indol que pueden modificarse para producir profármacos de la invención incluyen almotriptán, atevirdina, bopindolol, bromocriptina, bucindolol, cabergolina, delavirdina, deserpidina, dolasetrón, eletriptán, mesilato ergoloide, ergonovina, etodolaco, frovatriptán, indoramina, lisurida, mepidolol, metilergonovina, naratriptán, oxipertina, pemetrexed, pergolida, rescinamina, reserpina, rizatriptán, sumatriptán, tadalafil, tropisetron, adrenoglomerulotriptán, bromocriptina, ergotamina, indalpina, raubasina, reserpilina, roxindol, sirosingopina, tergurida, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, voacamina, vinfluninatovirdina, carmoxirol, rescimetol, yohimbina, zolmitriptán, octreotida, somatostatina, exenatida, teriparatida, daptomicina, leuprorelina y goserelina. Los fármacos que contienen indol preferidos incluyen bopindolol, bucindolol, cabergolina, dolasetrón, indoramina, oxipertina, pergolida, rescinamina, reserpina, atevirdina, carmoxirol y rescimetol.

Los fármacos originales que contienen pirazol que pueden modificarse para producir profármacos de la invención incluyen mepiprazol y alopurinol.

Los fármacos originales que contienen tetrazol que se pueden modificar para producir profármacos de la invención incluyen candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, pemirolast, pranlukast, tasosartán, traxanox y valsartán.

Los fármacos parentales que contienen triazol que pueden modificarse para producir profármacos de la invención incluyen cefatrizina y alizapride.

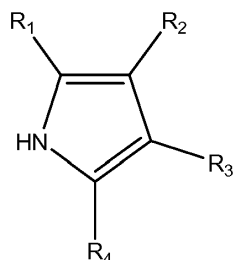
Los fármacos originales particularmente preferidos que pueden modificarse de acuerdo con la invención incluyen bopindolol, bucindolol, cabergolina, candesartán, cefatrizina, conivaptán, indoramina, irbesartán, lansoprazol, mibefradil, olmesartán, oxipertina, pemirolast, pergolida, pimobendan, rescinamina, reserpina, valsartán, sulmazol, azatioprina, atevirdina, carmoxirol y rescimetol.

Debe entenderse que cualquiera de los fármacos o profármacos originales de la invención puede sustituirse adicionalmente como se define ese término en la presente memoria, siempre que el fármaco original o profármaco original sustituido, que cuando se administra a un paciente in vivo, se escinde por una hidrólisis química y/o enzimática, liberando así la unidad estructural del fármaco original de tal manera que una cantidad suficiente del compuesto destinado a ser suministrado al paciente esté disponible para su uso terapéutico previsto de una manera de liberación

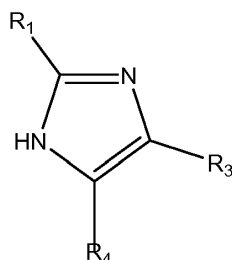
sostenida. Un ejemplo de un fármaco original sustituido o un profármaco que comprende un fármaco original es un éster farmacéuticamente aceptable del fármaco original. Un fármaco original o profármaco original puede sustituirse adicionalmente para cualquier propósito que incluya, pero no se limite a, la estabilización del original durante la síntesis del profármaco y la estabilización del profármaco para la administración al paciente.

5

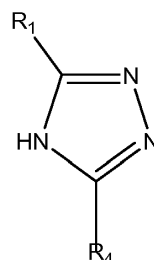
En una realización, el fármaco original está representado por una de las Fórmulas III-VIII,



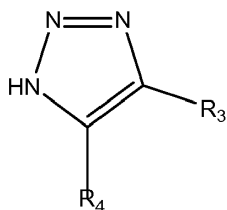
III



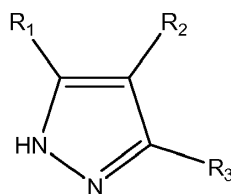
IV



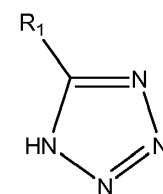
V



VI



VII



VIII

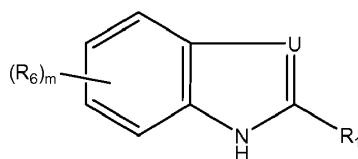
10

en donde R₁, R₂, R₃ y R₄ juntos forman la porción del fármaco original además del anillo heteroaromático de cinco miembros. Por ejemplo, cada R₁, R₂, R₃ y R₄ puede ser independientemente hidrógeno, alifático, aromático, heteroaromático opcionalmente sustituido o una combinación de los mismos. Cualquiera de dos de R₁-R₄ también se puede tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar uno o más sistemas de anillos fusionados opcionalmente sustituidos. En una realización, R₁, R₂, R₃ y R₄ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o R₁ y R₂, R₂ y R₃, o R₃ y R₄, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalqueno, arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido.

15

20

En una realización, el fármaco original está representado por la Fórmula IX,



IX,

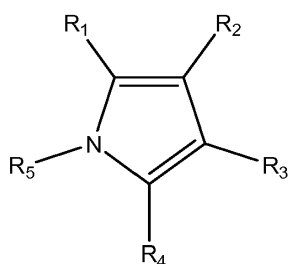
25

en donde U es C(R₂) o N; R₁ y R₂ tienen las identidades dadas anteriormente; cada R₆ es independientemente alifático, aromático, heteroaromático opcionalmente sustituido o una combinación de los mismos. Cualquiera de dos de R₆, R₁ y R₂ también se pueden tomar junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar uno o más sistemas de anillos fusionados opcionalmente sustituidos. En una realización, cada R₆ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, amino, amino sustituido, alifático opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; o dos grupos R₆ adyacentes, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo cicloalqueno, arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido; y m es un entero de 0 a 4.

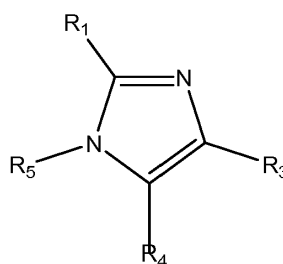
30

35

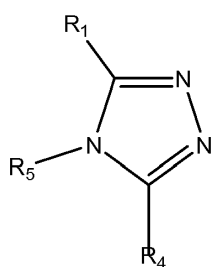
En una realización, el compuesto profármaco de la invención está representado por una de las fórmulas X a XV:



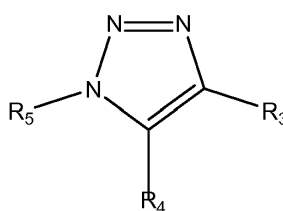
X



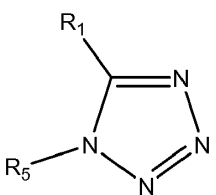
XI



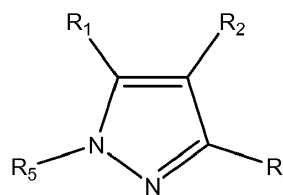
XII



XIII



XIV



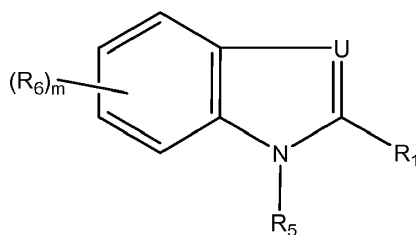
XV,

5

en donde R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se definieron previamente.

En una realización, los compuestos profármacos de la invención están representados por la Fórmula XVI,

10



XVI,

en donde U, R₁, R₅, R₆ y m tienen cada uno las identidades dadas anteriormente.

15 En una realización preferida de los compuestos de la invención, R₉ es hidrógeno y R₈ es hidrógeno; Alquilo C₁-C₃, preferiblemente metilo o isopropilo; -C(O)H o -CH(OH)CH₂OH. En una realización particularmente preferida, tanto R₈ como R₉ son hidrógeno.

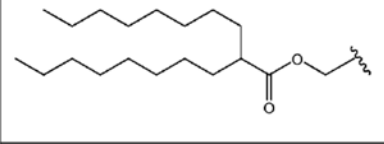
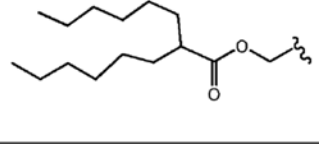
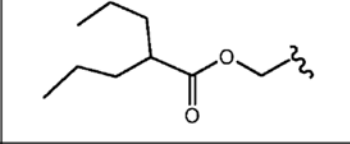
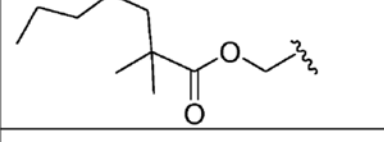
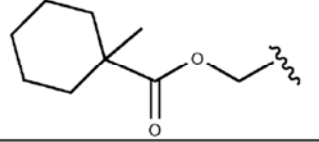
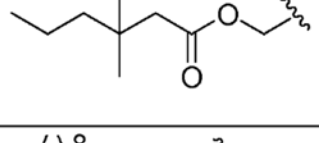
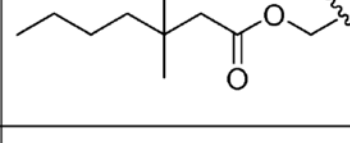
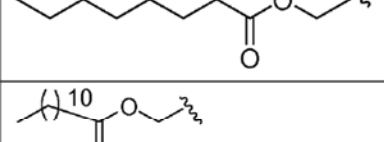
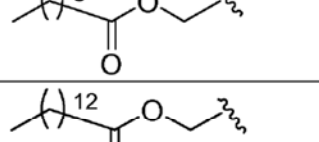
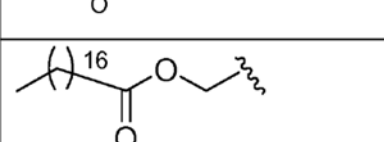
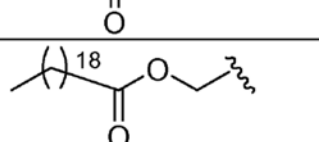
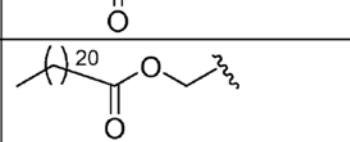
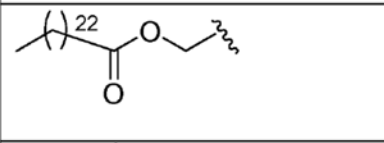
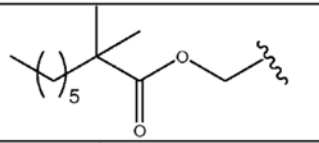
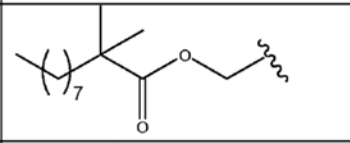
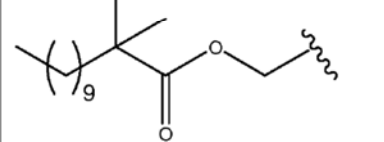
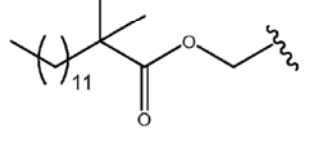
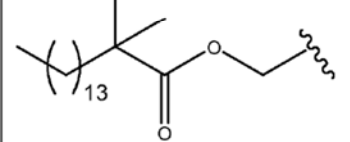
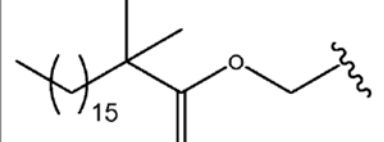
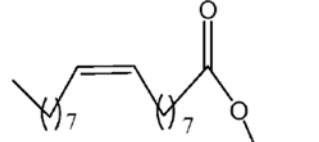
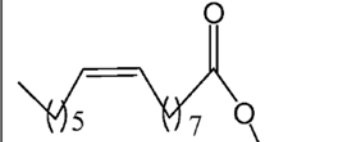
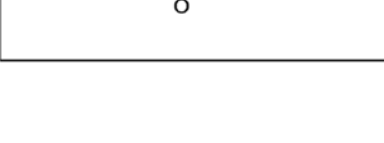
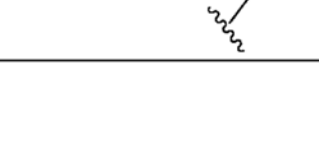
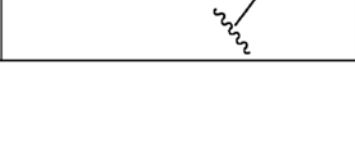
20 En una realización de los compuestos de la invención, R₁₀ es alquilo, alquenilo o alquinilo C₇-C₂₄ ramificado. En una realización, R₁₀ es un grupo alquilo C₇-C₂₄ secundario o terciario, alquenilo o alquinilo.

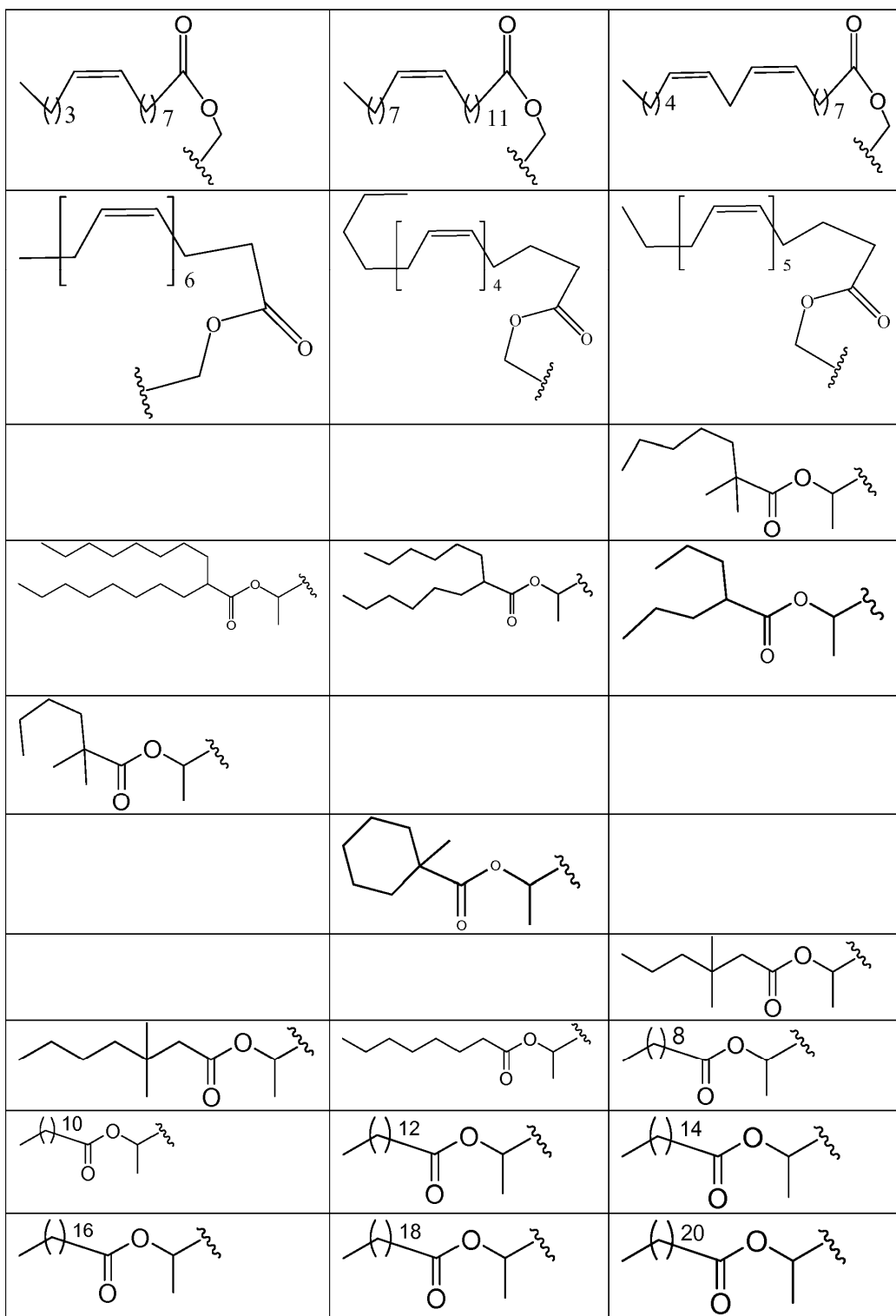
En una realización de los compuestos de la invención, R₁₀ es un alquilo C₇-C₂₄ β-ramificado, alquenilo C₇-C₂₄ o alquinilo C₇-C₂₄. Ejemplos adecuados de grupos alquilo β-ramificados incluyen 2,2-dimetilpentilo y 2-etil-2-metilbutilo.

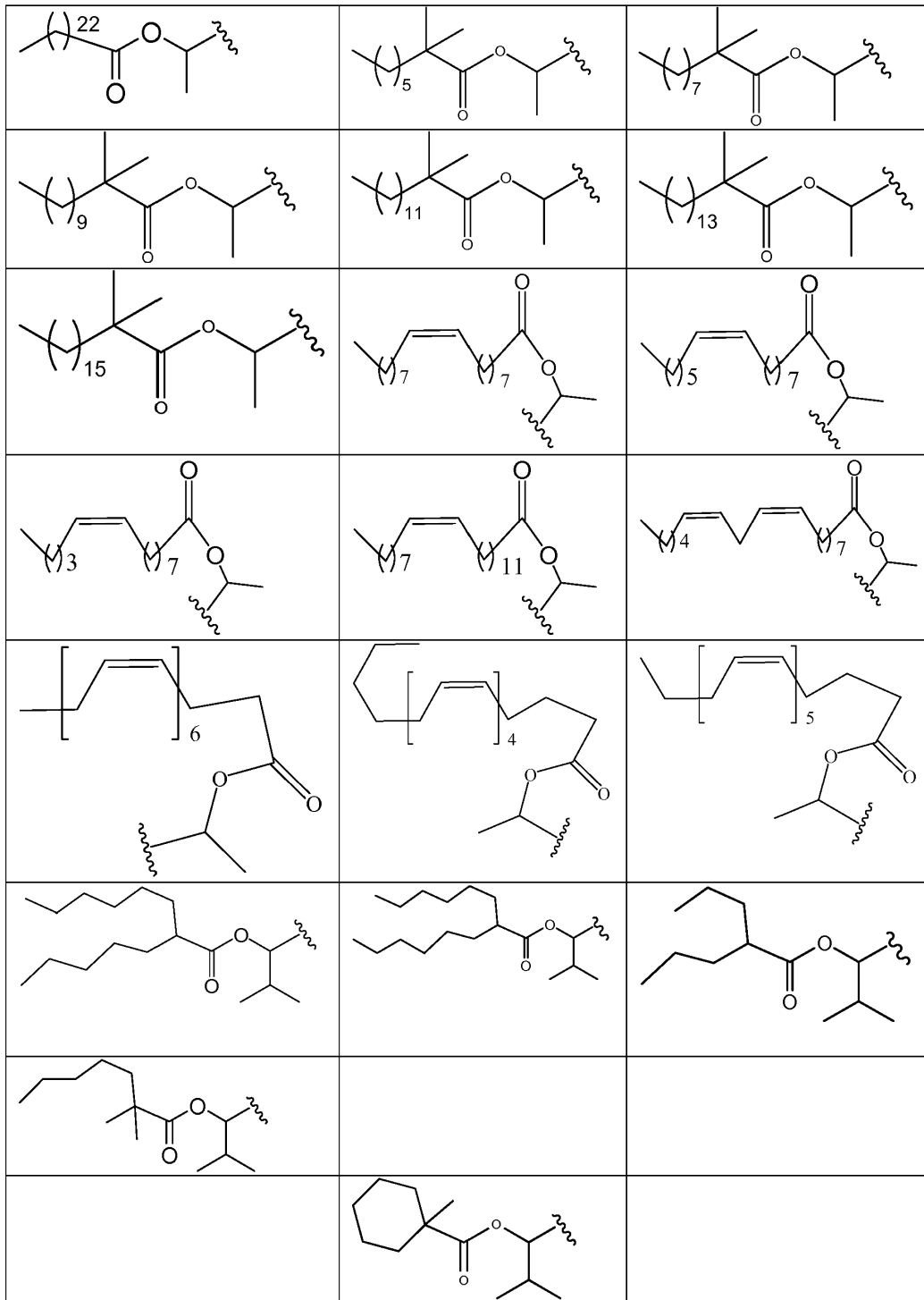
En realizaciones preferidas, la variable R₅ en cualquiera de las Fórmulas I, X, XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI se selecciona de los grupos establecidos en la Tabla 1 a continuación.

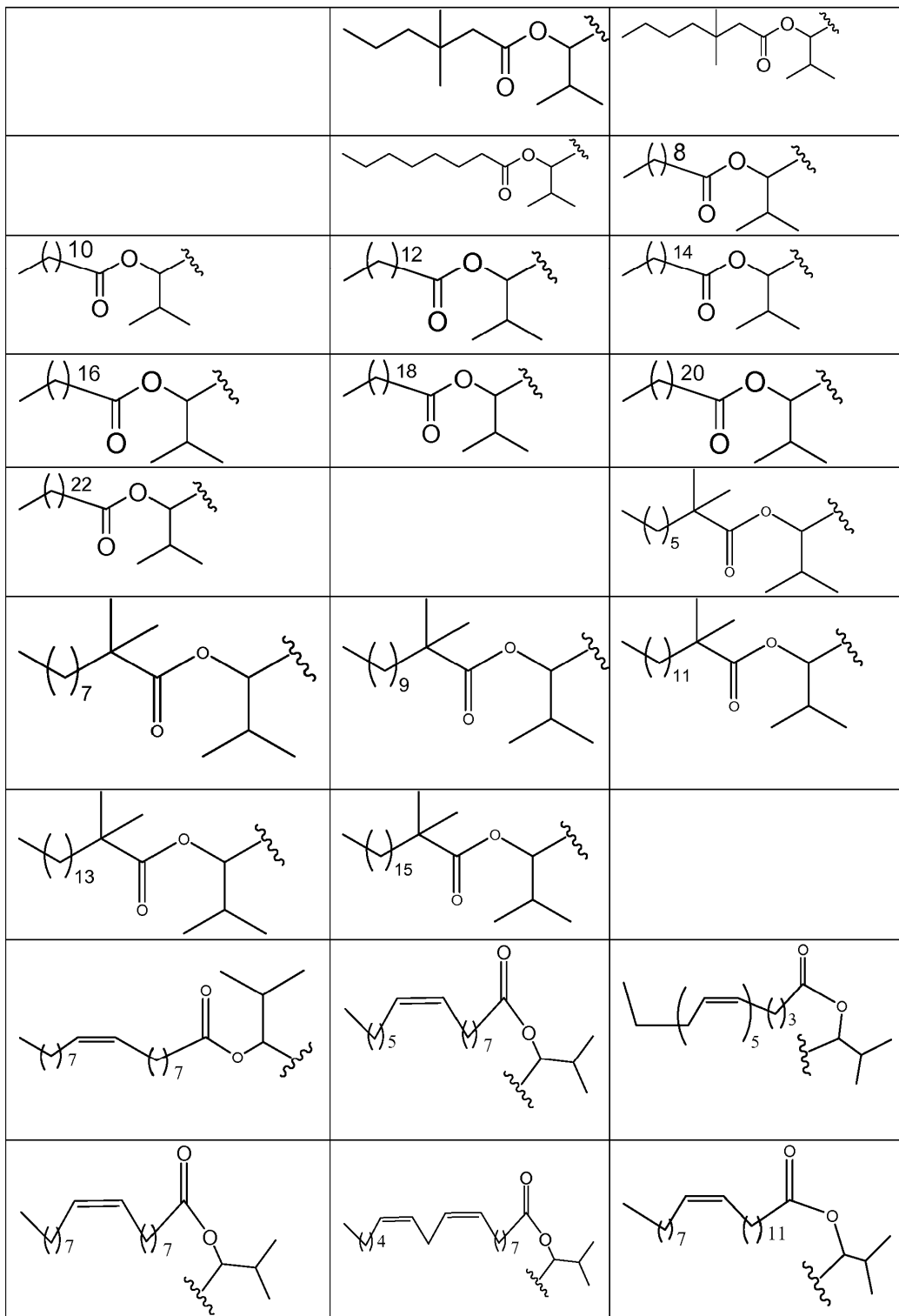
5

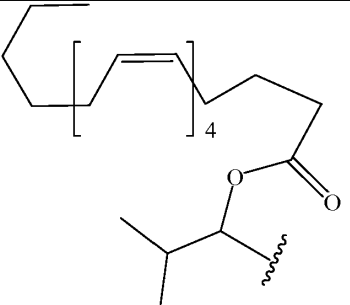
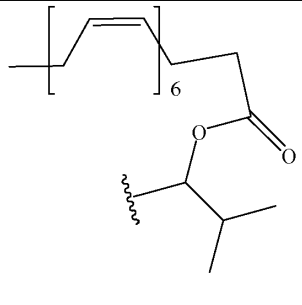
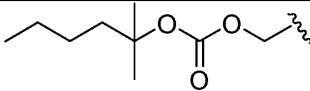
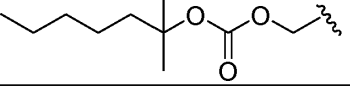
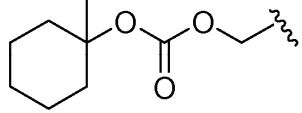
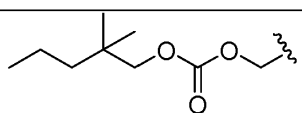
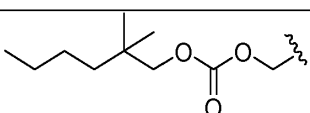
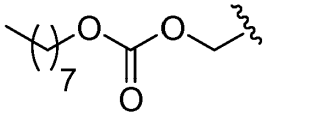
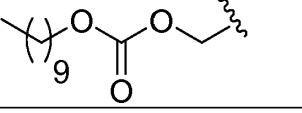
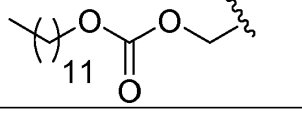
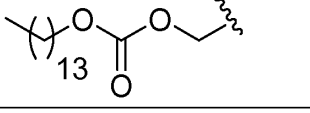
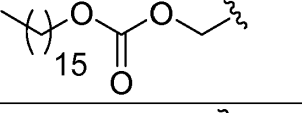
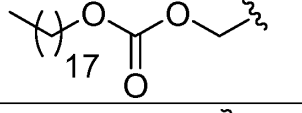
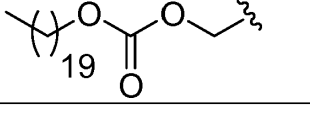
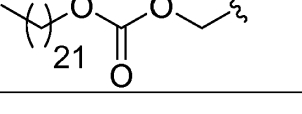
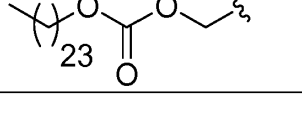
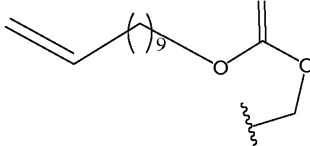
Tabla 1

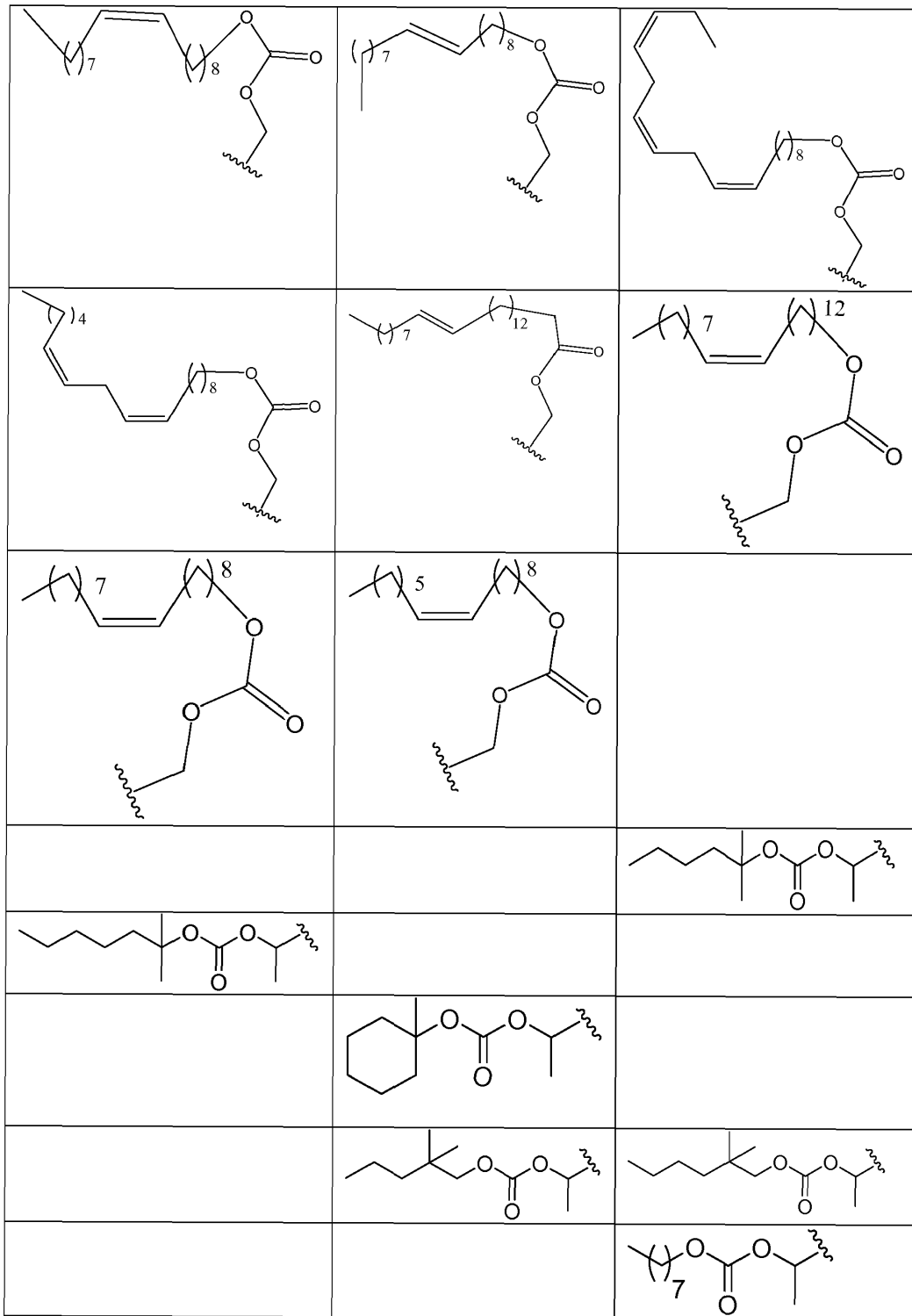
		
		
		
		
		
		
		
		
		
		

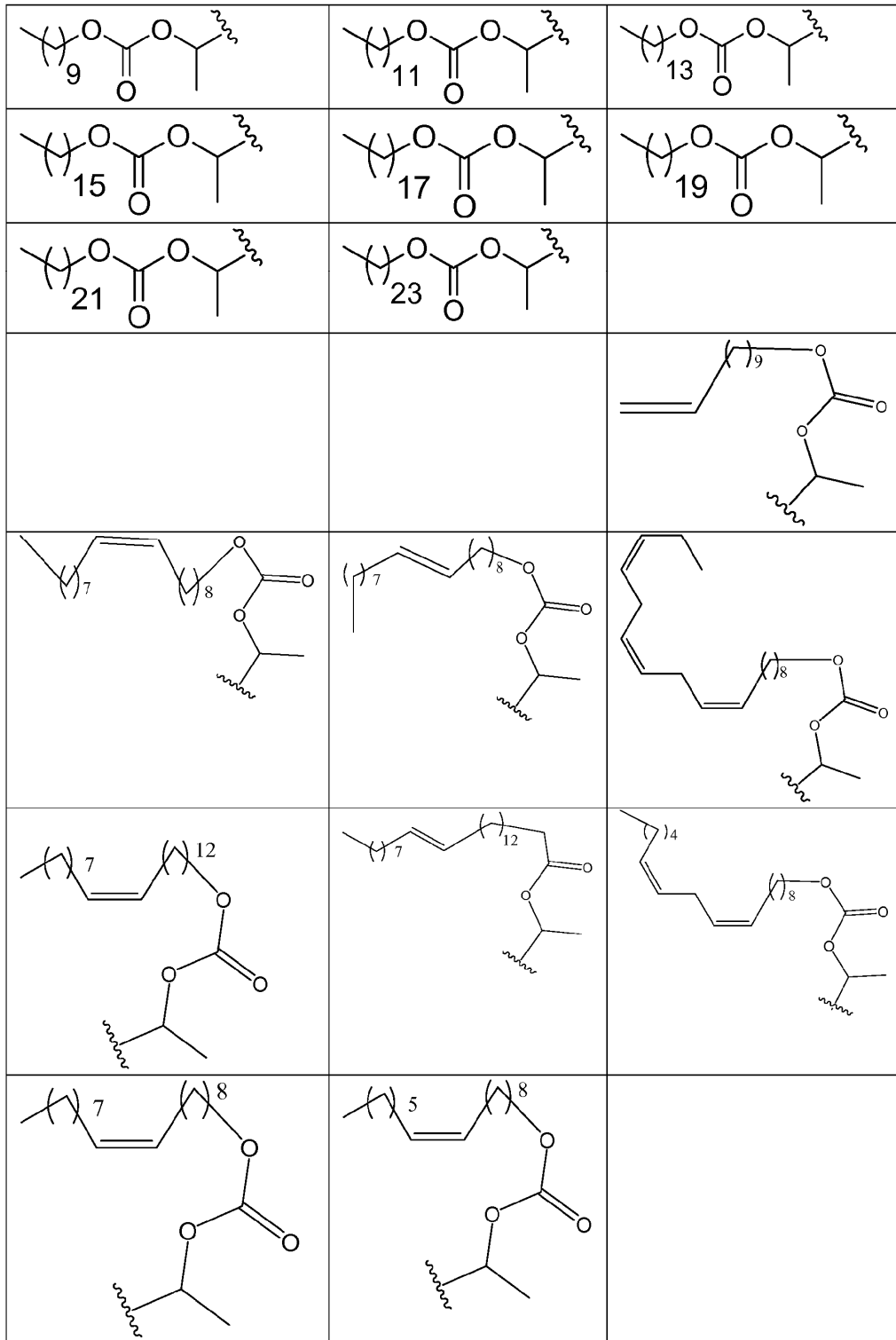


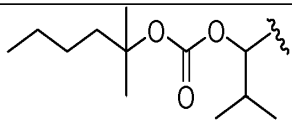
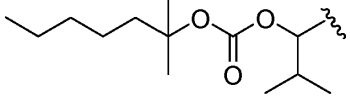
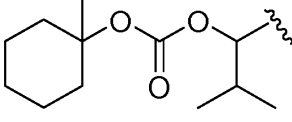
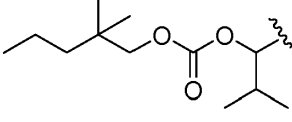
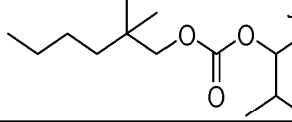
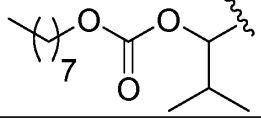
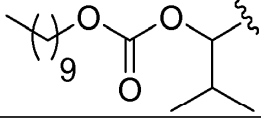
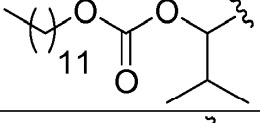
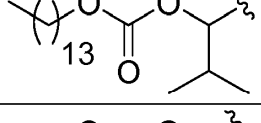
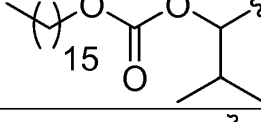
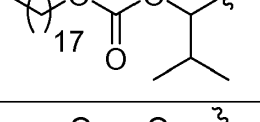
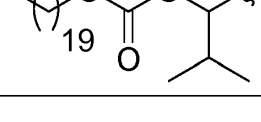
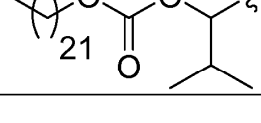
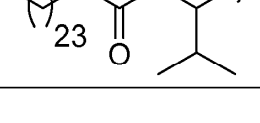
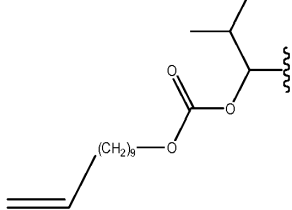


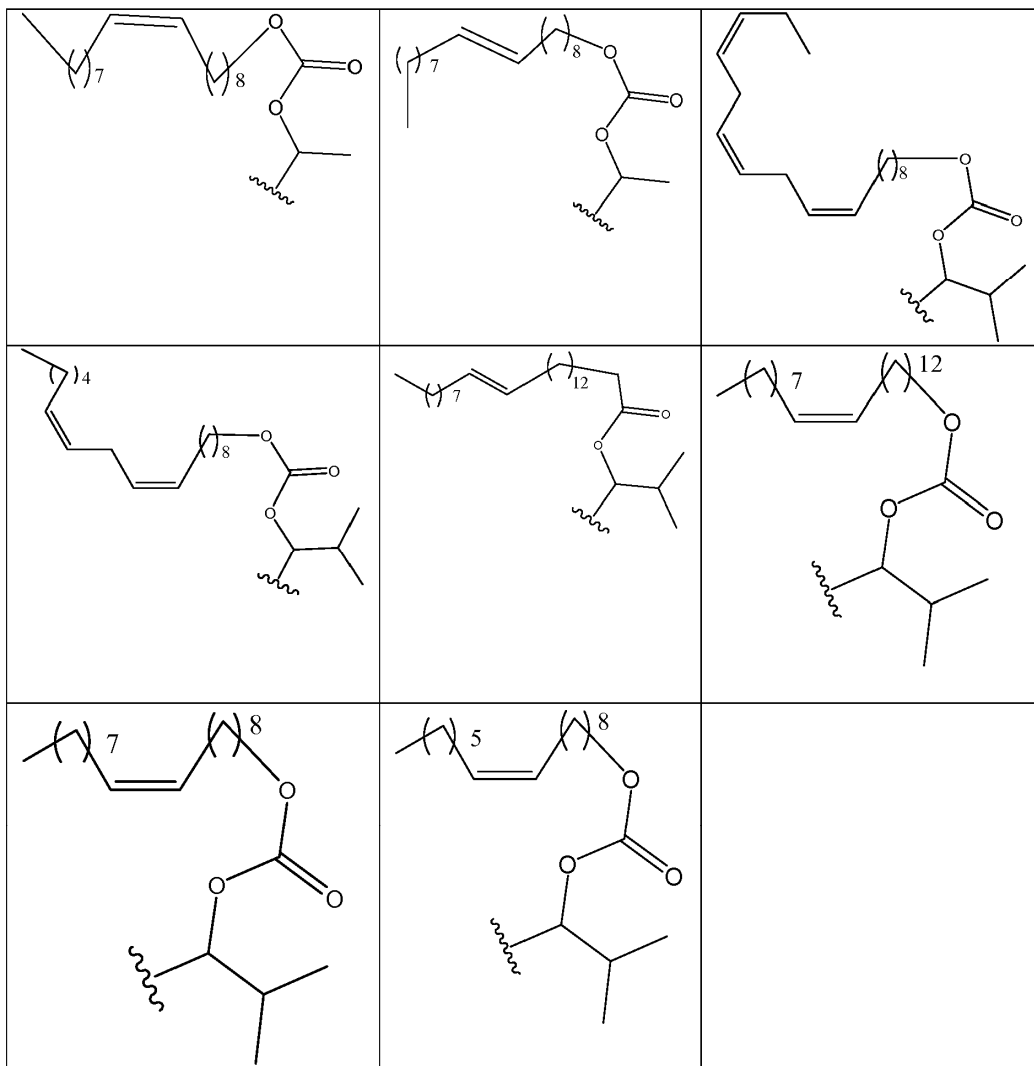






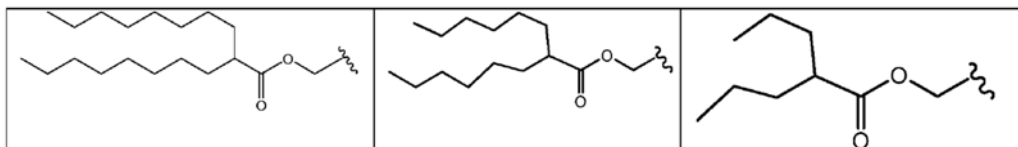
		
		
		
		
		
		
		
		
		

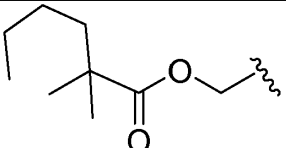
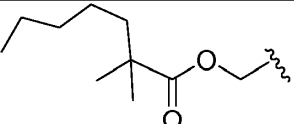
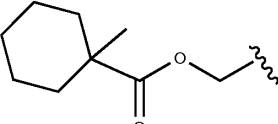
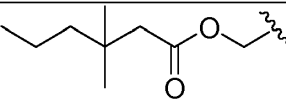
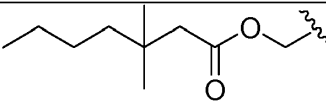
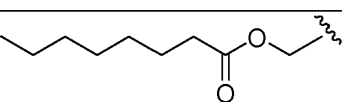
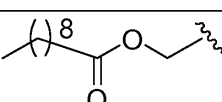
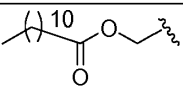
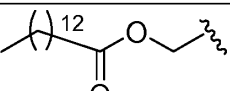
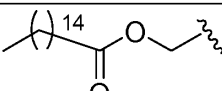
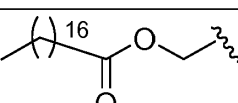
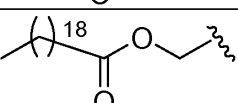
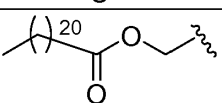
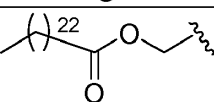
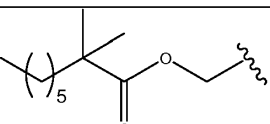
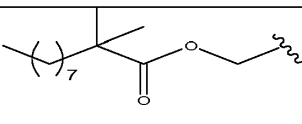
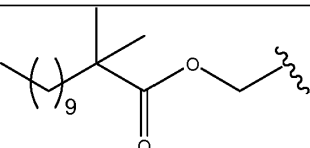
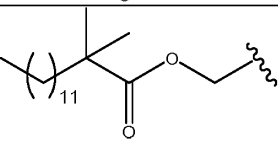
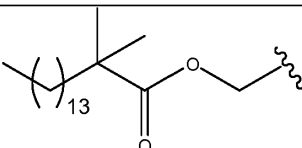
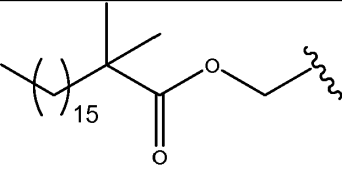
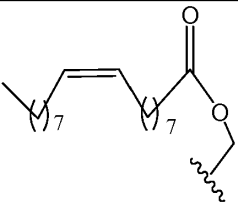
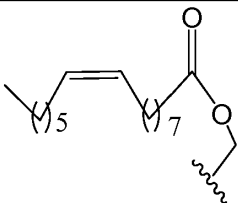


En realizaciones preferidas, la variable R_5 en cualquiera de las Fórmulas I, X, XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI se selecciona del grupo expuesto en las Tablas 2 y 4 a continuación.

5

Tabla 2



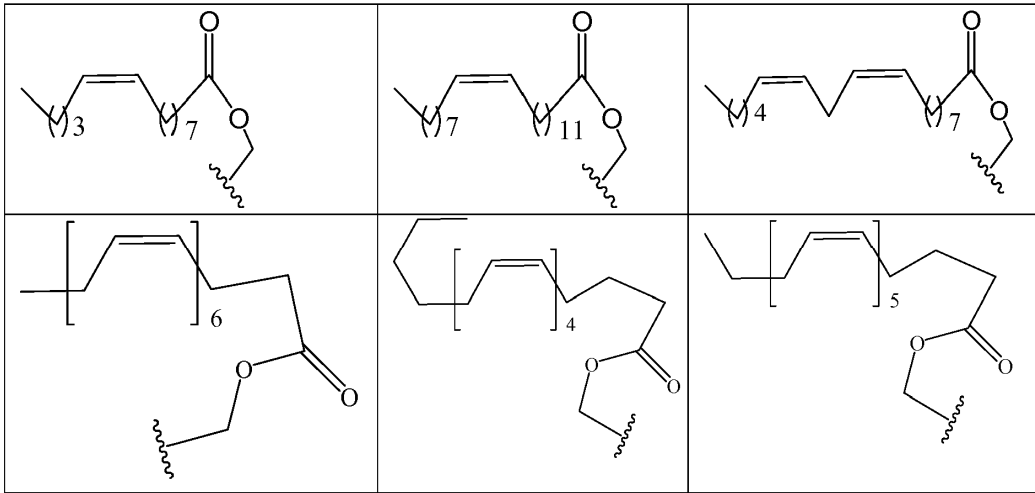
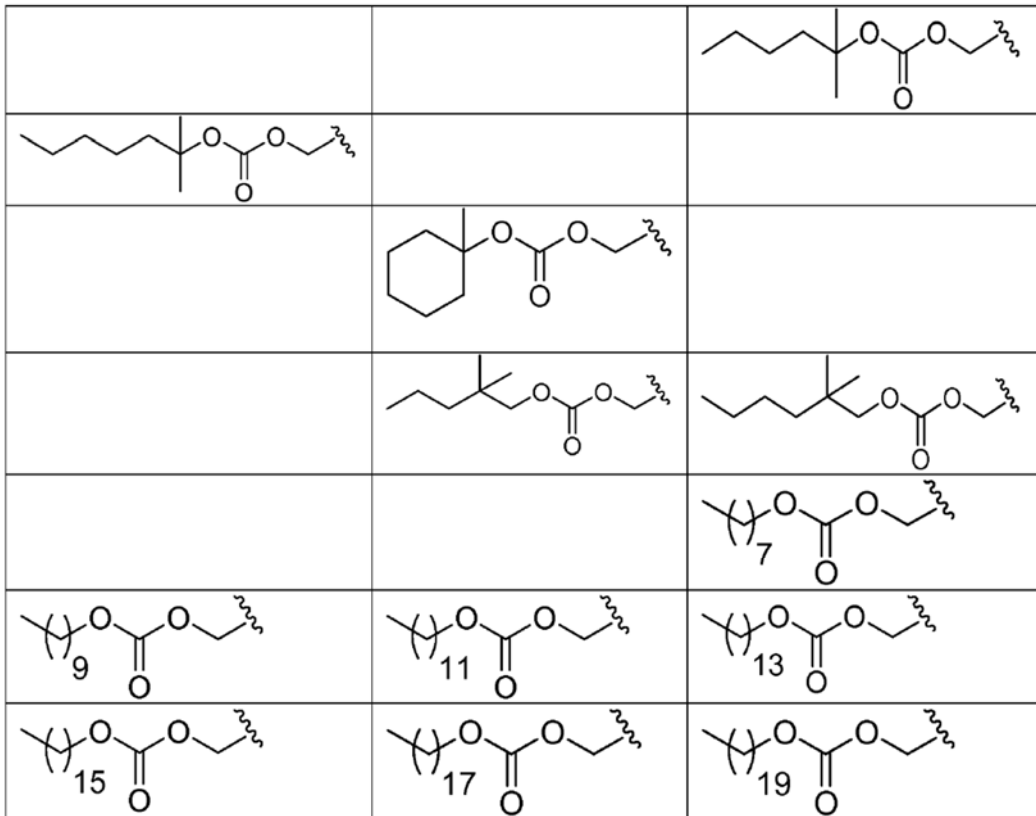
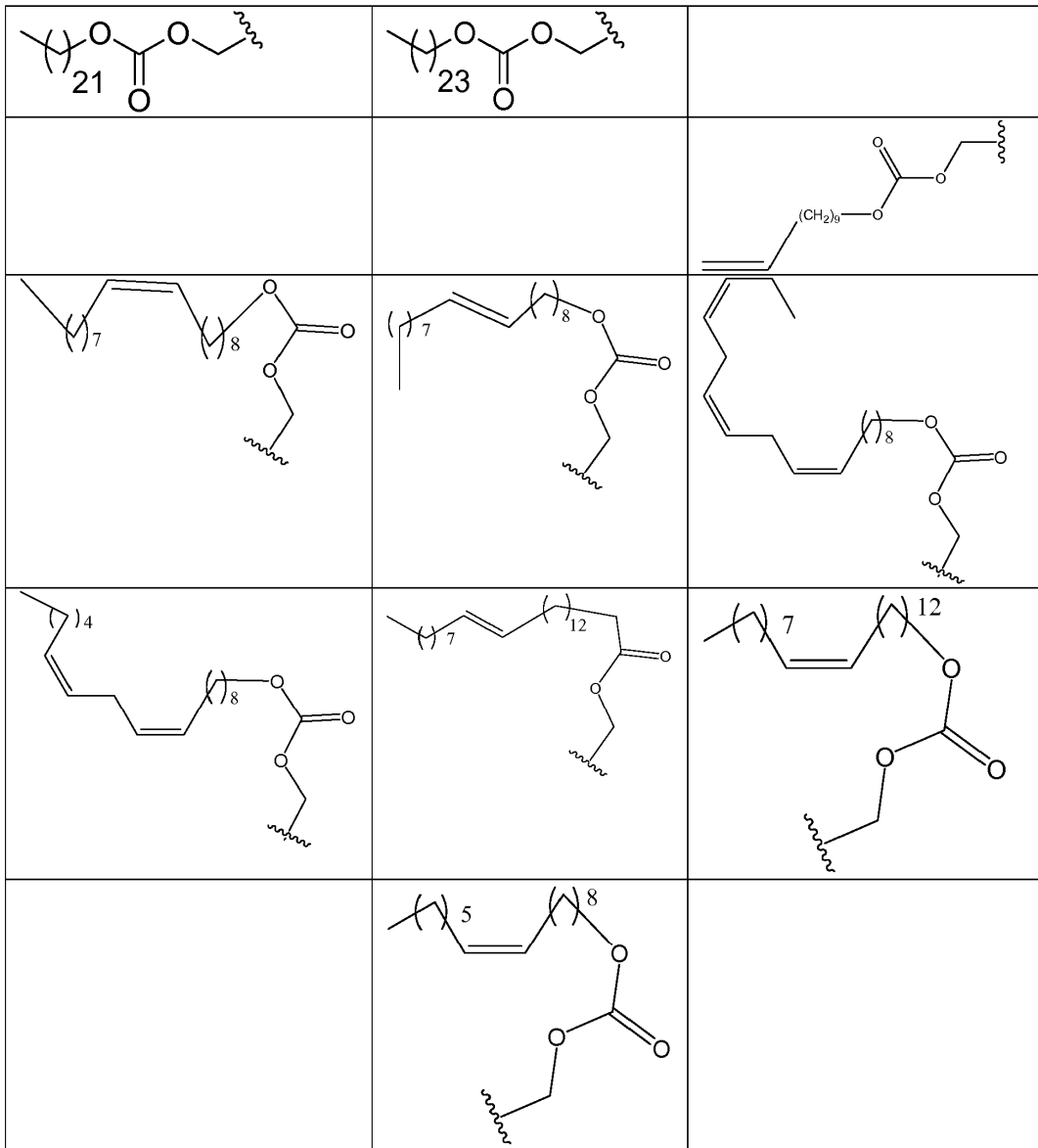


Tabla 4



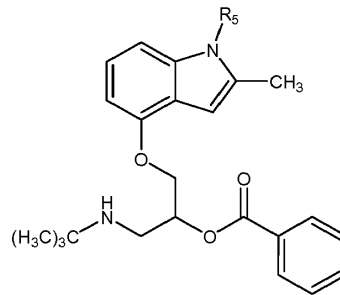


En ciertas realizaciones, la variable R₅ en cualquiera de las Fórmulas I, X, XI, XII, XIII, XIV, XV y XVI se selecciona de los grupos establecidos en la Tabla 5 a continuación.

Tabla 5

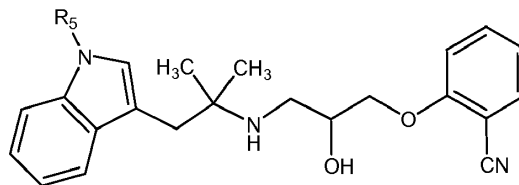
5 En una realización, la invención proporciona los compuestos profármacos representados por las fórmulas establecidas a continuación. El nombre del fármaco original se presenta sobre cada fórmula. En cada una de estas fórmulas, R₅ puede tener cualquiera de los significados establecidos anteriormente, incluidas las identidades establecidas en las Tablas 1-5.

Bopindolol



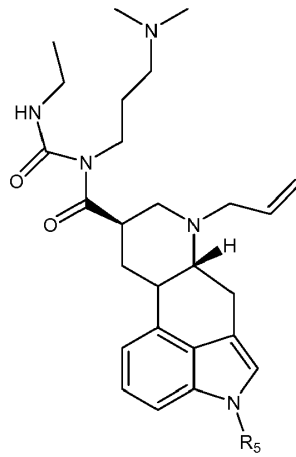
10

Bucindolol



15

Cabergolina



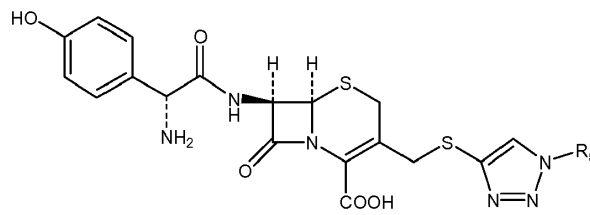
Cimetidina

5



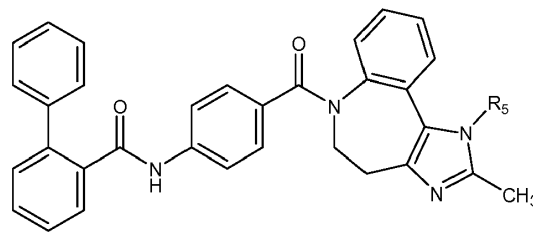
Cefatrizina

10



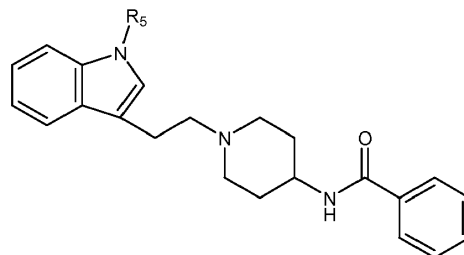
Conivaptan

15

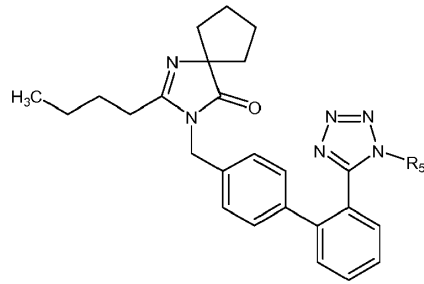


Indoramin

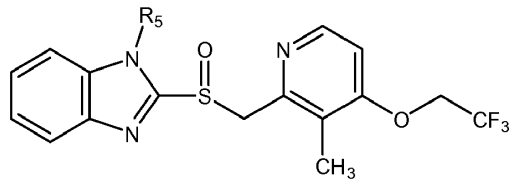
20



Irbesartan

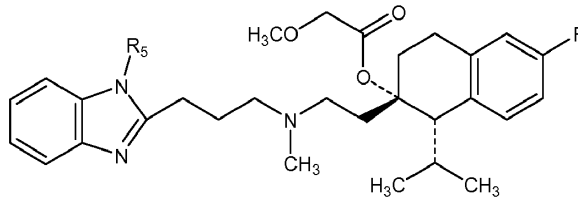


Lansoprazol



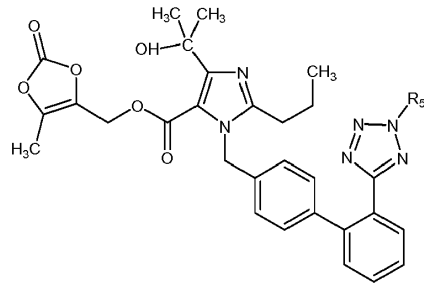
5

Mibefradil



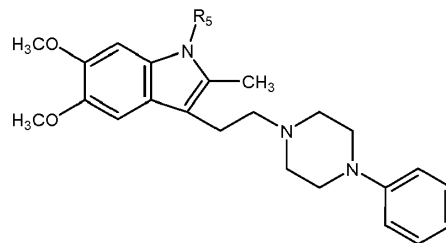
10

Olmesartan



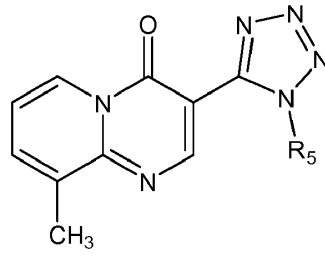
15

Oxipertina



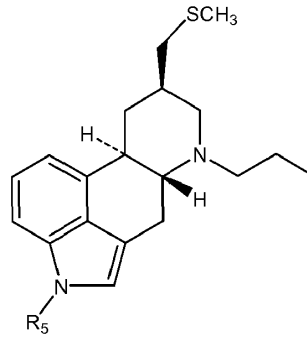
20

Pemirolast



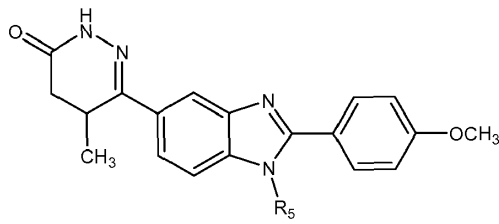
Pergolida

5



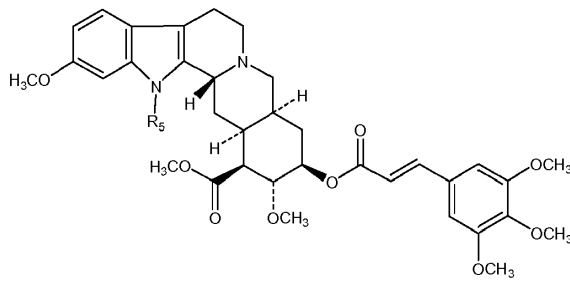
Pimobendan

10



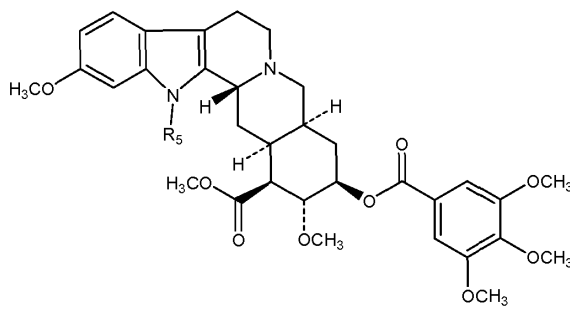
Rescinamina

15

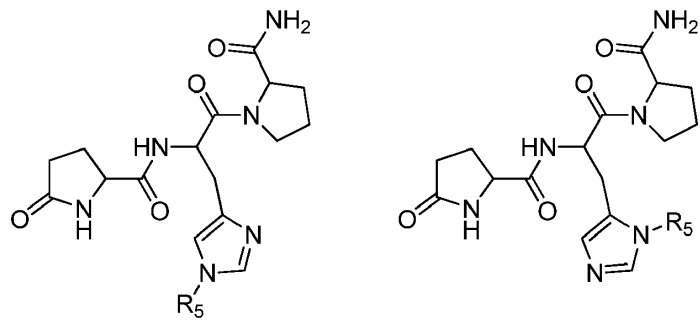


Reserpina

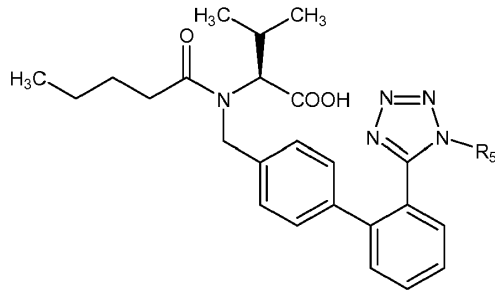
20



TRH

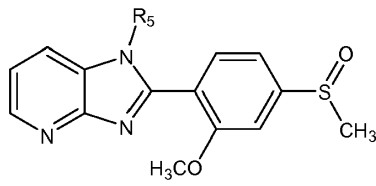


Valsartan



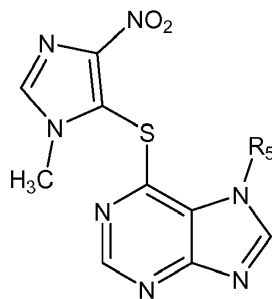
5

Sulmazol



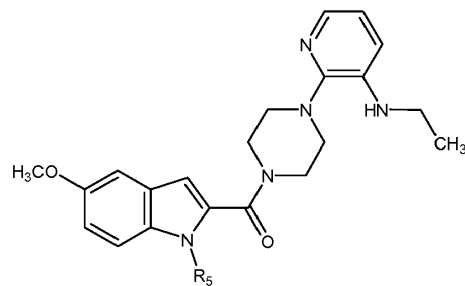
10

Azatioprina



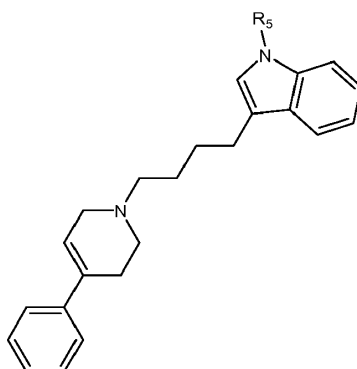
15

Ateviridina

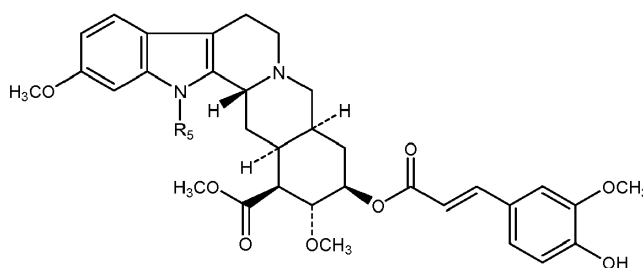


20

Carmoxirol



Rescimetol



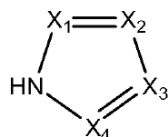
5

En una realización preferida, un compuesto de la invención es menos soluble a pH fisiológico en disolvente acuoso que el fármaco original. En una realización, un compuesto de la invención tiene una solubilidad de menos de aproximadamente 0.01 mg/ml, 0.005 mg/ml, 0.001 mg/ml, 0.0005 mg/ml, 0.0001 mg/ml, 0.00005 mg/ml o 0.00001 mg/ml a temperatura ambiente en regulador de fosfato de pH 7.4. En realizaciones preferidas, el profármaco tiene una solubilidad disminuida en solución acuosa en comparación con el fármaco original en un rango de pH de aproximadamente 1.2 a aproximadamente 7.5, de aproximadamente 3 a aproximadamente 7.5, de aproximadamente 4 a aproximadamente 7.5, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 7.5. En realizaciones preferidas, el profármaco es al menos aproximadamente 10 veces menos soluble que el fármaco original a temperatura ambiente en regulador de fosfato de pH 7.4 y/o en uno de los rangos de pH anteriores.

En una realización preferida, un compuesto de la invención proporciona un suministro sostenido del fármaco original durante horas, días, semanas o meses cuando se administra, por ejemplo, por vía oral o parenteral, a un sujeto. Por ejemplo, los compuestos pueden proporcionar un suministro sostenido del fármaco original por hasta 1, 7, 15, 30, 60, 75 o 90 días o más. Sin estar limitado por la teoría, se cree que los compuestos de la invención forman un depósito insoluble tras la administración parenteral, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular o intraperitoneal.

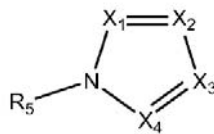
La divulgación también proporciona un método para el suministro sostenida de un fármaco que contiene NH heteroaromático original a un sujeto que lo necesita. El método comprende administrar al sujeto una cantidad efectiva de un profármaco formado sustituyendo el grupo NH heteroaromático del original con una unidad estructural de profármaco enlazado a aldehído lábil e hidrófobo en el que el profármaco tiene una solubilidad reducida bajo condiciones fisiológicas en comparación con el fármaco original y proporciona niveles terapéuticos sostenidos más largos del fármaco original después de la administración que los niveles observados después de la administración del fármaco original. En una realización, el fármaco original está representado por la Fórmula II:

30



Fórmula II

y el compuesto profármaco está representado por la Fórmula I:



Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden prepararse como sales de adición de ácido. Preferiblemente, el ácido es un ácido farmacéuticamente aceptable. Tales ácidos se describen en Stahl, P.H. and Wermuth, C.G. (eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Wiley VCH (2008). Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen ácido acético, ácido dicloroacético, ácido adípico, ácido algínico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido benzoico, ácido p-bromofenilsulfónico; ácido (+)-canfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido sulfúrico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactarico, ácido gentísico, ácido D-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxoglutarico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido isobutírico, ácido DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido (-)-L-piroglutámico, ácido salicíclico, ácido 4-aminosalicíclico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succinínico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico.

Composiciones Farmacéuticas

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención formulado junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en el presente documento, el término "vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable" significa un relleno, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar no tóxico, sólido inerte, sólido o líquido de cualquier tipo. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables son azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; ciclodextrinas tales como alfa- (α), beta- (β) y gamma- (γ) ciclodextrinas; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes reguladores tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico, y soluciones reguladoras de fosfato, así como otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato de sodio y estearato de magnesio, así como también agentes colorantes, agentes liberadores, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, también pueden estar presentes en la composición conservantes y antioxidantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden administrarse por vía oral, parenteral, por spray de inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En una realización preferida, la administración es la administración parenteral por inyección.

Las composiciones farmacéuticas de esta divulgación pueden contener cualquier vehículo, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o reguladores farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de suministro. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intraarterial, intrasnovial, intraesternal, intratecal, intralesional e intracraneal.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, bencilo, alcohol, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, dimetilacetamida, aceites (en particular, aceites de semillas de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales

como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

5 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una suspensión o emulsión inyectable estéril, tal como INTRALIPID®, LIPOSYN® u Omegaven, o una solución, en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. INTRALIPID® es una emulsión grasa intravenosa que contiene 10-30% de aceite de soja, 1-10% de fosfolípidos de yema de huevo, 1-10% de glicerina y agua. LIPOSYN® también es una emulsión grasa intravenosa que contiene 2-15% de aceite de cártamo, 2-15% de aceite de soja, 0.5-5% de fosfátidos de huevo, 1-10% de glicerina y agua. OMEGAVEN® es una emulsión para infusión que contiene aproximadamente 5-25% de aceite de pescado, 0.5-10% de fosfátidos de huevo, 1-10% de glicerina y agua. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua, la solución de Ringer, la USP y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites fijos estériles se emplean convencionalmente como solvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

20 Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

25 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de esta invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera supositoria que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

30 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o: a) agentes de relleno o extendedores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de la solución tales como parafina; f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores.

40 Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

45 Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y capas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición en la que liberan el ingrediente o ingredientes activos únicamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de integración que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

50 Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o regulador necesario según sea necesario. La formulación oftálmica, las gotas para los oídos, los ungüentos para los ojos, los polvos y las soluciones también se consideran dentro del alcance de esta invención.

55 Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un compuesto activo de esta invención, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, silicio, ácido, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

60 Los polvos y aerosoles pueden contener, además de los compuestos de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles también pueden contener propulsores habituales, tales como los clorofluorohidrocarburos.

65

Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden hacer disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana que controla la tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Para el suministro pulmonar, una composición terapéutica de la divulgación se formula y administra al paciente en forma de partículas sólidas o líquidas mediante administración directa, por ejemplo, inhalación en el sistema respiratorio. Las formas en partículas sólidas o líquidas del compuesto activo preparado para practicar la presente invención incluyen partículas de tamaño respirable: es decir, partículas de un tamaño suficientemente pequeño para pasar a través de la boca y la laringe tras la inhalación y hacia los bronquios y los alvéolos de los pulmones. La administración de agentes terapéuticos en aerosol, particularmente antibióticos en aerosol, es conocida en la técnica (véase, por ejemplo, la patente U.S. No. 5,767,068 de VanDevanter et al., La patente U.S. NO. 5,508,269 de Smith et al., y el documento WO 98/43650 de Montgomery. También se encuentra una discusión sobre el suministro pulmonar de antibióticos en la patente U.S. Pat. No. 6,014,969.

Los compuestos de la invención, o las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de la invención, pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, subcutánea o intraperitoneal. Sin estar limitados por la teoría, se cree que tras la inyección, los compuestos de la invención forman un depósito insoluble o escasamente soluble del cual se liberan moléculas de profármacos con el tiempo.

Por "cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto profármaco de la invención se entiende una cantidad del compuesto que confiere un efecto terapéutico sobre el sujeto tratado, a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. El efecto terapéutico puede ser objetivo (es decir, medible por alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de o siente un efecto).

De acuerdo con la invención, la cantidad terapéuticamente efectiva de un profármaco de la invención se basa típicamente en la cantidad terapéutica objetivo del fármaco original que contiene NH heteroaromático. La información sobre la dosificación y la frecuencia de dosificación está fácilmente disponible para muchos fármacos originales que contienen NH heteroaromáticos, y la cantidad terapéutica objetivo puede calcularse para cada profármaco de la invención. De acuerdo con la invención, la misma dosis de un profármaco de la invención proporciona una mayor duración del efecto terapéutico en comparación con el fármaco original. Así, si una dosis única del fármaco original proporciona 12 horas de efectividad terapéutica, se considerará que un profármaco del mismo fármaco original de acuerdo con la invención que proporciona eficacia terapéutica durante más de 12 horas logra una "liberación sostenida".

La dosis precisa de un profármaco de la invención depende de varios factores que incluyen la naturaleza y la dosis del fármaco original y las características químicas de la unidad estructural de profármaco enlazado al fármaco original. En última instancia, la dosis efectiva y la frecuencia de dosis de un profármaco de la invención serán decididas por el médico tratante dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis terapéuticamente efectiva y la frecuencia de dosis para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado; y como factores bien conocidos en las artes médicas.

Los compuestos preferidos de la invención exhiben actividad sostenida después de la dosificación en comparación con la dosificación con el fármaco original. Por ejemplo, cuando se administran por la misma ruta en la misma cantidad (medida por equivalentes del fármaco original), los compuestos de la invención proporcionan niveles séricos terapéuticos sostenidos del fármaco original durante un tiempo significativamente más largo que el fármaco original. Tal administración puede ser oral, con suministro sostenido durante horas, o parenteral, con suministro sostenido durante días, semanas o meses.

La descarga de la dosis puede crear graves consecuencias para un paciente, incluidos daños permanentes e incluso la muerte. Ejemplos de fármacos que pueden ser fatales si se excede la dosis terapéuticamente beneficiosa, por ejemplo, mediante la descarga de la dosis, incluyen medicamentos para el dolor tales como opioides, así como otros agentes activos en el sistema nervioso central. En aquellas situaciones en las que la descarga de la dosis puede no ser fatal, la descarga de la dosis puede ser al menos responsable de los efectos colaterales, tales como el aumento de la sedación del paciente en comparación con la administración del fármaco original solo (no en forma de profármaco).

La presente invención resuelve el problema de la descarga de la dosis y sus efectos colaterales asociados, que incluyen pero no se limitan a un aumento de la sedación, en una formulación de liberación sostenida al proporcionar profármacos que mantienen su solubilidad reducida y acción de liberación sostenida de una manera que es independiente del pH del entorno en el que se administra el profármaco. Durante la administración oral, los profármacos de la invención están expuestos a una variedad de condiciones de pH que incluyen pH muy bajos en el

estómago (por ejemplo, pH 1-2) y luego un aumento del pH cuando cruzan las paredes intestinales hacia el torrente sanguíneo. Durante la inyección, se ha observado que el pH en el sitio de inyección también puede reducirse (por ejemplo, por debajo de pH 6.0). CRS 2009 Annual Meeting, Copenhagen, Dinamarca, poster 242; Steen, K.H.; Steen, A.E.; Reeh, P.W. The Journal of Neuroscience, (1995), 15: pp. 3982-3989). El pH de un sitio de inyección puede reducirse durante un corto período de tiempo (1-2 horas), pero la perturbación puede ser suficiente para disolver sustancialmente un fármaco básico que tiene una solubilidad dependiente del pH. De acuerdo con la invención, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente de cualquier cambio en el pH. En una realización preferida, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente en un rango de pH, de pH 4 a pH 8. Más preferiblemente, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente en un rango de pH, de pH 3 a pH 9. Más preferiblemente, la solubilidad reducida de los profármacos de la invención permanece independiente en un rango de pH de 1.0 a 10.

Además, se sabe que la estabilidad de los enlaces de éster de carboxilo, tales como los contemplados en los profármacos de la invención, depende del pH con una estabilidad óptima que se produce en torno a un pH de 4-5. Si el pH del sitio de inyección fluctúa a un valor inferior al pH neutro de 7.4, entonces la estabilidad del profármaco aumenta con respecto al pH neutro. Este aumento de estabilidad reduce adicionalmente el riesgo de liberación temprana del fármaco activo del compuesto y, por lo tanto, evita la descarga de la dosis por medio de la escisión química acelerada del profármaco.

Definiciones

A continuación se listan definiciones de diversos términos utilizados para describir esta invención. Estas definiciones se aplican a los términos tal como se usan en esta especificación y en las reivindicaciones, a menos que se limiten de otro modo en casos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

El término "grupo alifático" o "alifático" se refiere a una unidad estructural no aromática que puede estar saturada (por ejemplo, enlace simple) o contener una o más unidades de insaturación, por ejemplo, enlaces dobles y/o triples. Un grupo alifático puede ser de cadena lineal, ramificada o cíclica, contener carbono, hidrógeno u, opcionalmente, uno o más heteroátomos y puede estar sustituido o no sustituido. Además de los grupos hidrocarburos alifáticos, los grupos alifáticos incluyen, por ejemplo, polialcoxilalquilos, tales como polialquilenglicoles, poliaminas y poliiminas, por ejemplo. Tales grupos alifáticos pueden estar adicionalmente sustituidos. Se entiende que los grupos alifáticos pueden incluir alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alquinilo, alquinilo sustituido y grupos cicloalquilo sustituidos o no sustituidos como se describe en el presente documento.

El término "acilo" se refiere a un carbonilo sustituido con hidrógeno, alquilo, cicloalquilo parcialmente saturado o totalmente saturado, heterociclo parcialmente saturado o totalmente saturado, arilo o heteroarilo. Por ejemplo, acilo incluye grupos tales como alcanilo (C₁-C₆) (por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, valerilo, caproilo, t-butilacetilo, etc.), cicloalquilcarbonilo (C₃-C₆) (por ejemplo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.), carbonilo heterocíclico (por ejemplo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolid-2-on-5-carbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranylcarbonilo, etc.), arilo (por ejemplo, benzoilo y heteroarilo (por ejemplo teofenil-carbonilo, tiofenil-3-carbonilo, furanilo-2-carbonilo, furanil-3-carbonilo, 1H-pirrol-2-carbonilo, 1H-pirrol-3-carbonilo, benzo[b]tiofenil-2-carbonilo, etc.). Además, la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede ser cualquiera de los grupos descritos en las definiciones respectivas. Cuando se indica como "opcionalmente sustituido", el grupo acilo puede estar no sustituido u opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (típicamente, uno a tres sustituyentes) seleccionados independientemente del grupo de sustituyentes listados a continuación en la definición de "sustituido" o la porción alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo y heteroarilo del grupo acilo puede estar sustituida como se describió anteriormente en la lista preferida y más preferida de sustituyentes, respectivamente.

El término "alquilo" pretende incluir radicales/grupos hidrocarbonados alifáticos saturados, tanto sustituidos como no sustituidos, tanto de cadena ramificada como lineal, que tienen el número especificado de carbonos. Los grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₁-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros grupos alquilo preferidos comprenden de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ("C₁-C₈") tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₁-C₆"), o tal como de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 átomos de carbono ("C₁-C₃"). Ejemplos de radicales alquilo C₁-C₆ incluyen, pero no se limitan a, radicales metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, tert-butilo, n-pentilo, neopentilo y n-hexilo.

El término "alquenilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), y preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquenilo preferidos son los radicales "alquenilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono ("C₂-C₁₀") tales como

etenilo, alilo, propenilo, butenilo y 4-metilbutenilo. Los radicales alquenilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆"). Los términos "alquenilo" y "alquenilo inferior" abarcan radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z".

5 El término "alquinilo" se refiere a radicales lineales o ramificados que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Tales radicales contienen preferiblemente de aproximadamente dos a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono ("C₂-C₂₄") preferiblemente de aproximadamente 7 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₇-C₂₄"), preferiblemente de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₈-C₂₄"), y preferiblemente de aproximadamente 9 a aproximadamente 24 átomos de carbono ("C₉-C₂₄"). Otros radicales alquinilo preferidos son los radicales "alquinilo inferior" que tienen de dos a aproximadamente diez átomos de carbono tales como propargilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butino, 2-butenilo y 1-pentinilo. Los radicales alquinilo inferiores preferidos incluyen de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono ("C₂-C₆").

15 El término "cicloalquilo" se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono ("C₃-C₁₂"). El término "cicloalquilo" abarca radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a aproximadamente doce átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

20 El término "cicloalquenilo" se refiere a radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. Los radicales cicloalquenilo que son radicales carbocíclicos parcialmente insaturados que contienen dos enlaces dobles (que pueden o no estar conjugados) pueden llamarse "cicloalquildienilo". Los radicales cicloalquenilo más preferidos son radicales "cicloalquenilo inferior" que tienen de cuatro a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

25 El término "alquileo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo divalente derivado de una cadena de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquileo incluyen, pero no se limitan a, etileno, propileno, butileno, 3-metil-pentileno y 5-etil-hexileno.

30 El término "alquenileno", como se usa en el presente documento, denota un grupo divalente derivado de una unidad estructural de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Los grupos alquenileno incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, etenileno, 2-propenileno, 2-butenileno, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares.

35 El término "alquinileno", como se usa en el presente documento, denota un grupo divalente derivado de una unidad estructural de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene el número especificado de átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Los grupos alquinileno representativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, propinileno, 1-butenileno, 2-metil-3-hexinileno y similares.

40 El término "alcoxi" se refiere a radicales que contienen oxígeno lineales o ramificados, cada uno de los cuales tiene porciones de alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alcoxi más preferidos son radicales "alcoxi inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono y más preferiblemente que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y tertbutoxi.

El término "alcoxialquilo" se refiere a radicales alquilo que tienen uno o más radicales alcoxi unidos al radical alquilo, es decir, para formar radicales monoalcoxialquilo y dialcoxialquilo.

50 El término "arilo", solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en el que tales anillos pueden estar unidos de manera pendiente o pueden estar fusionados. El término "arilo" abarca radicales aromáticos tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indano y bifenilo.

55 Los términos "heterociclilo", "heterociclo", "heterocíclico" o "heterociclo" se refieren a radicales en forma de anillo que contienen heteroátomos saturados, parcialmente insaturados e insaturados, que también pueden denominarse "heterociclilo", "heterocicloalquenilo" y "heteroarilo" correspondientemente, donde los heteroátomos pueden seleccionarse de nitrógeno, azufre y oxígeno. Ejemplos de radicales heterociclilo saturados incluyen un grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino, piperazinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, morfolinilo, etc.); grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 6 miembros que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, tiazolidinilo, etc.). Ejemplos de radicales heterociclilo parcialmente insaturados incluyen dihidrotiofeno, dihidropirano, dihidrofurano y dihidrototiazol. Los radicales heterociclilo pueden incluir un nitrógeno pentavalente, tal como en los radicales tetrazolio y piridinio. El término "heterociclo" también abarca radicales donde los radicales heterociclilo se fusionan con radicales arilo o cicloalquilo. Ejemplos de tales radicales bicíclicos fusionados incluyen benzofurano, benzotiofeno y similares.

65

El término "heteroarilo" se refiere a radicales heterociclilo aromáticos insaturados. Ejemplos de radicales heteroarilo incluyen un grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de oxígeno, por ejemplo, piranilo, furilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene un átomo de azufre, por ejemplo, tienilo, etc.; grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, etc.); grupo heteromonocíclico de 3 a 6 miembros insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, tiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etc.), etc.; grupo heterociclilo condensado insaturado que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno (por ejemplo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, etc.) y similares.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con heterociclo. Los radicales heterocicloalquilo más preferidos son radicales "heterocicloalquilo inferior" que tienen de uno a seis átomos de carbono en el radical heterociclo.

El término "alquiltio" se refiere a radicales que contienen un radical alquilo lineal o ramificado, de uno a aproximadamente diez átomos de carbono unidos a un átomo de azufre divalente. Los radicales alquiltio preferidos tienen radicales alquilo de uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquiltio más preferidos tienen radicales alquilo que son radicales "alquiltio inferior" que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales alquiltio que tienen radicales alquilo inferiores de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales alquiltio inferiores incluyen metiltio, etiltio, propiltio, butiltio y hexiltio.

Los términos "aralquilo" o "arilalquilo" se refieren a radicales alquilo sustituidos con arilo tales como bencilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, feniletilo y difeniletilo.

El término "ariloxi" se refiere a radicales arilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

Los términos "aralcoxi" o "arilalcoxi" se refieren a radicales aralquilo unidos a través de un átomo de oxígeno a otros radicales.

El término "aminoalquilo" se refiere a radicales alquilo sustituidos con radicales amino. Los radicales aminoalquilo preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinticuatro átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales aminoalquilo más preferidos son "aminoalquilo inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales aminoalquilo que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a ocho átomos de carbono. Ejemplos de tales radicales incluyen aminometilo, aminoetilo y similares.

El término "alquilamino" denota grupos amino que están sustituidos con uno o dos radicales alquilo. Los radicales alquilamino preferidos tienen radicales alquilo que tienen de aproximadamente uno a aproximadamente veinte átomos de carbono o, preferiblemente, de uno a aproximadamente doce átomos de carbono. Los radicales alquilamino más preferidos son "alquilamino inferior" que tienen radicales alquilo que tienen de uno a aproximadamente diez átomos de carbono. Los más preferidos son los radicales alquilamino que tienen radicales alquilo inferior que tienen de uno a aproximadamente ocho átomos de carbono. Alquilamino inferior adecuado puede ser N-alquilamino monosustituido o N,N-alquilamino disustituido, tal como N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-dietilamino o similares.

El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, pero no se limita a: halo, alquilo, alqueno, alquino, arilo, heterociclilo, tiol, alquiltio, ariltio, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilo, alcoxi, ariloxi, aralcoxi, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, arilaminocarbonilo, alcoxicarbonilo, ariloxicarbonilo, haloalquilo, amino, trifluorometilo, ciano, nitro, alquilamino, arilamino, alquilaminoalquilo, arilaminoalquilo, aminoalquilamino, hidroxilo, alcóxialquilo, carboxialquilo, alcoxicarbonilalquilo, aminocarbonilalquilo, acilo, aralcoxycarbonilo, ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfonilo, ácido fosfónico, arilo, heteroarilo, heterocíclico y alifático. Se entiende que el sustituyente puede estar adicionalmente sustituido.

Por simplicidad, las unidades estructurales químicas que se definen y mencionan en su totalidad pueden ser unidades estructurales químicas univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.) o unidades estructurales multivalentes bajo las circunstancias estructurales apropiadas claras para los expertos en la técnica. Por ejemplo, una unidad estructural "alquilo" puede referirse a un radical monovalente (por ejemplo, CH₃-CH₂-), o en otros casos, una unidad estructural de enlace bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la técnica entenderán el alquilo será un radical

divalente (por ejemplo, -CH₂-CH₂-), que es equivalente al término "alquileo". De manera similar, en circunstancias en las que se requieren unidades estructurales divalentes y se indican como "alcoxi", "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo", los expertos en la técnica entenderán que los términos alcoxi, "alquilamino", "ariloxi", "alquiltio", "arilo", "heteroarilo", "heterocíclico", "alquilo", "alqueno", "alquino", "alifático" o "cicloalquilo" se refieren a la unidad estructural divalente correspondiente.

Los términos "halógeno" o "halo", como se usan en el presente documento, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "compuesto", "fármaco" y "profármaco", tal como se usan en el presente documento, incluyen sales, solvatos, hidratos, polimorfos, enantiómeros, diastereoisómeros, racematos y similares farmacéuticamente aceptables de los compuestos, fármacos y profármacos que tienen las fórmulas que se establecen aquí.

Los sustituyentes indicados como unidos a través de puntos de unión variables pueden unirse a cualquier posición disponible en la estructura del anillo.

Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva de los compuestos objeto", con respecto al método de tratamiento objeto, se refiere a una cantidad del compuesto objeto que, cuando se administra como parte del régimen de dosis deseado, lleva el manejo de la enfermedad o trastorno a estándares clínicamente aceptables.

"Tratamiento" o "tratar" se refiere a un enfoque para obtener resultados clínicos beneficiosos o deseados en un paciente. Para los propósitos de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: alivio de síntomas, disminución de la extensión de una enfermedad, estabilización (es decir, no empeoramiento) de un estado de enfermedad, prevenir la propagación (es decir, metástasis) de la enfermedad, prevenir la aparición o recurrencia de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total).

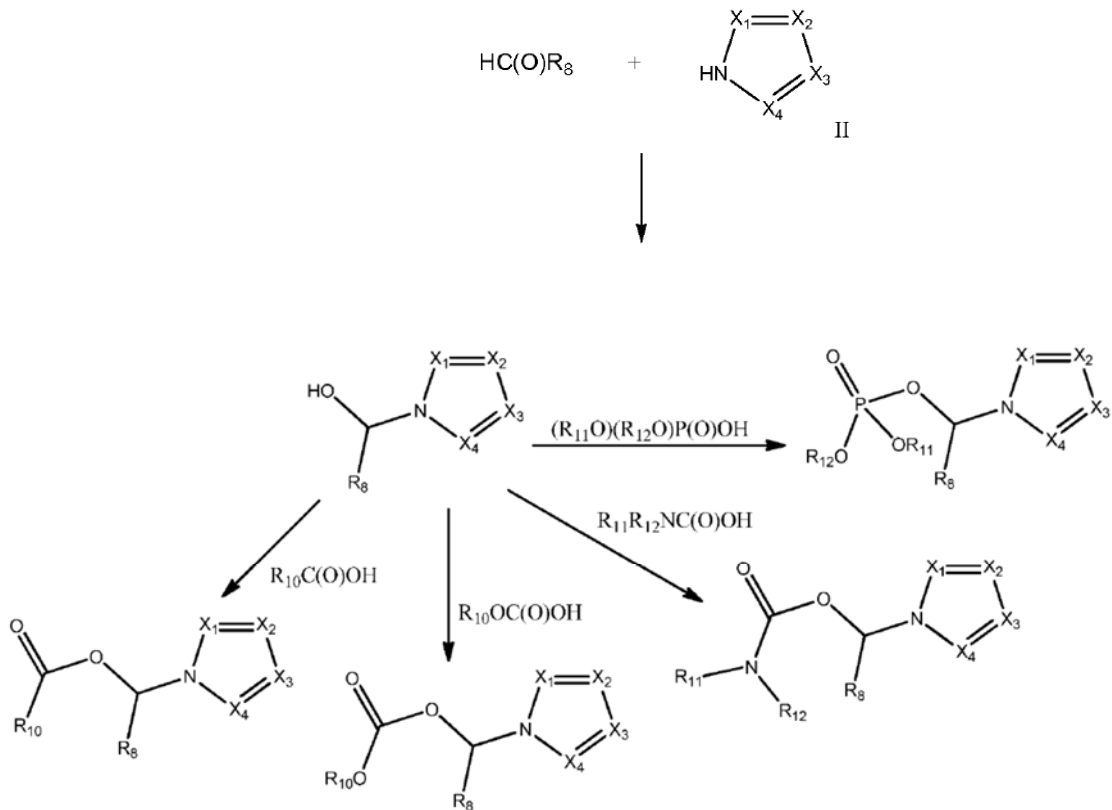
El término "lábil", como se usa en el presente documento, se refiere a la capacidad del profármaco de la invención para experimentar una escisión enzimática y/o química in vivo, formando así el fármaco original. Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" significa un compuesto como se describe en el presente documento que es un compuesto derivado lábil de un fármaco original heteroaromático que contiene NH que, cuando se administra a un paciente in vivo, se escinde por hidrólisis química y/o enzimática formando así el fármaco original tal que una cantidad suficiente del compuesto destinado a ser suministrado al paciente esté disponible para su uso terapéutico previsto de una manera de liberación sostenida.

El término "anión farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a la base conjugada de un ácido farmacéuticamente aceptable. Tales aniones incluyen acetato, dicloroacetato, adipato, alginato, L-ascorbato, L-aspartato, bencenosulfonato, 4-acetamidobenzoato, benzoato, p-bromofenilsulfonato; (+)-canforato, (+)-canfor-10-sulfonato, caprato, caproato, caprilato, carbonato, cinamato, ciclamato, dodecilsulfato, ácido etano-1,2-disulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfato, borato, citrato, formiato, fumarato, galactarato, gentisato, D-glucoheptonato, D-gluconato, D-glucuronato, glutamato, glutarato, 2-oxoglutarato, glicerofosfato, glicolato, hipurato, cloruro, bromuro, yoduro, isobutirato, DL-lactato, lactobionato, laurato, maleato, (-)-L-malato, malonato, DL-mandelato, metanosulfonato, naftaleno-1,5-disulfonato, naftaleno-2-sulfonato, 1-hidroxi-2-naftoato, nicotinato, nitrato, oleato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato, propionato, (-)-L-piroglutamato, salicilato, 4-aminosalicilato, sebacato, estearato, succinato, (+)-L-tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecilenato. Los aniones farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen acetato, bromuro, camsilato, cloruro, formiato, fumarato, maleato, mesilato, nitrato, oxalato, fosfato, sulfato, tartrato, tiocianato y tosilato.

La divulgación también proporciona un método para producir un profármaco de un compuesto farmacológico que contiene NH heteroaromático original, en el que el profármaco tiene una solubilidad disminuida bajo condiciones fisiológicas y una actividad sostenida tras la dosificación en comparación con el compuesto farmacológico original. El método comprende modificar el fármaco original sustituyendo una unidad estructural de profármaco enlazada a aldehído hidrófobo lábil en el átomo de nitrógeno NH heteroaromático. Preferiblemente, el compuesto farmacológico original está representado por la Fórmula II, la unidad estructural de profármaco está representada por R₅, donde R₅ tiene el significado dado anteriormente, y el profármaco está representado por la Fórmula I.

La etapa de modificar el fármaco original mediante la sustitución de una unidad estructural profármaco enlazado al aldehído lábil e hidrófobo en el átomo de nitrógeno NH heteroaromático comprende hacer reaccionar el fármaco original con un aldehído en presencia de un ácido, tal como un ácido carboxílico, un ácido carbónico, un ácido carbámico o un ácido fosfórico. La producción de profármacos de esta manera se ilustra en el Esquema 1 a continuación.

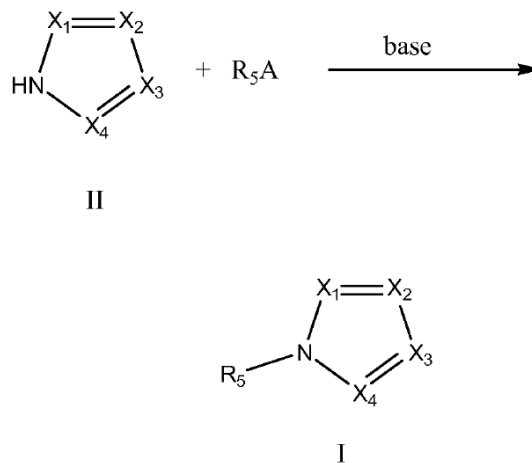
Esquema 1



5 Además de la reacción de un aldehído o cetona a los compuestos de fórmula VIII, se pueden usar otros procesos para la sustitución en el grupo NH heteroaromático. Por ejemplo, se puede usar alquilación seguida de adición de sodio en disolventes inertes.

10 Un método alternativo para preparar compuestos profármacos de la invención se ilustra en el Esquema 2 a continuación. En este método, el átomo de nitrógeno del fármaco original de fórmula (II) es alquilado en presencia de una base con el agente alquilante R_5A , donde R_5 tiene el significado dado anteriormente y A es un grupo saliente. Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tosilato, triflato, p-bromofenilsulfonato, cloruro, bromuro y yoduro.

Esquema 2



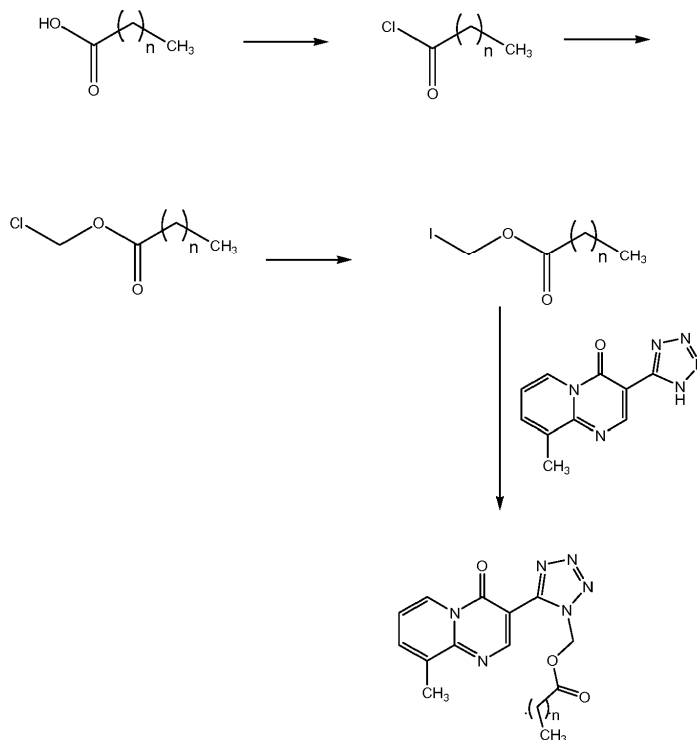
15

Los siguientes ejemplos no limitativos son ilustrativos de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1: profármacos de pemirolast

5 Los profármacos de pemirolast se prepararon usando el procedimiento general expuesto a continuación, en el que n es 18 (Compuesto 1), 6 (Compuesto 2) o 14 (Compuesto 3).



10 Síntesis de icosanoato de (5-(9-metil-4-oxo-4H-piridor 1, 2-a) pirimidin-3-il) -1H-tetrazol-1-il)metilo (Compuesto 1)

Síntesis de cloruro de araquidoilo

15 Se añadió cloruro de oxalilo (2.67 ml, 0.0191 mol) gota a gota a una mezcla de ácido araquídico (6.0 g, 0.0211 mol) y DMF (4 gotas) en diclorometano (50 ml) a 0°C. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y luego se agitó a 25°C durante 1 hora, la mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (6.35 g, 100% de rendimiento) como un sólido que no se purificó más.

20 (6.35 g, 100% de rendimiento) como un sólido que no se purificó más.

Síntesis de araquidato de clorometilo

25 Se añadió cloruro de araquidoilo (6.35 g, 0.0191 mol) gota a gota a una mezcla de paraformaldehído (2.58 g, 0.0191 mol) y cloruro de zinc anhidro (0.0523 g, 0.0038 mol) a 0°C bajo argón. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 90°C durante 16 horas. El sólido resultante se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío a 37°C para proporcionar el araquidato de clorometilo (6.7 g, rendimiento del 97%). El producto se almacenó sobre tamices moleculares activados (4 A) y se usó directamente (sin purificación) en la siguiente etapa.

30 (6.7 g, rendimiento del 97%). El producto se almacenó sobre tamices moleculares activados (4 A) y se usó directamente (sin purificación) en la siguiente etapa.

Síntesis de araquidato de yodometilo

35 Se añadió yoduro de sodio (8.31 g, 0.0555 mol) a una solución de araquidato de clorometilo (6.7 g, 0.0185 mol) en acetonitrilo (67 ml) a 25°C. El matraz se cubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, sulfato de sodio acuoso (solución al 10%) y salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (5.9 g, rendimiento del 71%) como un sólido blanco que no se purificó más.

40 Síntesis del Compuesto 1

Una solución a 25°C de Pemirolast (1.0 g, 0.0037 mol) en DMF (15 ml) se trató con K₂CO₃ seco (1.30 g, 0.0094 mol). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con araquidato de yodometilo (2.57 g, 0.0056 mol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía de columna instantánea proporcionó el producto deseado (0.023 g, 1.1% (DMSO, 400MHz) δ 0.810-0.844 (t, 3H), 1.082-1.208 (m, 32H), 1.261-1.316 (t, 2H), 2.214-2.251 (t, 2H), 2.598 (s, 3H), 6.487 (s, 2H), 7.511-7.546 (t, 1H), 8.112-8.129 (d, 1H), 8.735 (s, 1H), 9.051-9.068 (d, 1H). m/z (M⁺H) 553.

10 Síntesis de octanoato de (5-(9-metil-4-oxo-4H-pirido [1.2-a]pirimidin-3-il) -1H-tetrazol-1-il)metilo (Compuesto 2)

Síntesis de octanoato de clorometilo

15 Se añadió cloruro de octanoilo (10 g, 0.06 mol) gota a gota a una mezcla de paraformaldehído (8.07 g, 0.06 mol) y cloruro de zinc anhidro (0.163 g, 0.0012 mol) a 0°C bajo argón. Después de que se completó la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 90°C durante 16 horas. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío a 37°C para proporcionar el producto deseado (9.5 g, 84% de rendimiento). El producto se almacenó sobre tamices moleculares activados (4 A) y se usó directamente (sin purificación) en la siguiente etapa.

20 Síntesis de octanoato de yodometilo

25 A una solución de octanoato de clorometilo (9.5 g, 0.0483 mol) en acetonitrilo (100 ml) se trató con yoduro de sodio (21.7 g, 0.1449 mol). El matraz se cubrió con papel de aluminio para protegerlo de la luz y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, sulfito de sodio acuoso (solución al 10%) y salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado (8.4 g, 71% de rendimiento) como un aceite amarillo que no se purificó más.

30 Síntesis del compuesto 2

35 Se añadió K₂CO₃ seco (1.30 g, 0.0094 mol) a una solución a 25°C de Pemirolast (1.0 g, 0.0037 mol) en DMF (15 ml). Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con octanoato de yodometilo (1.84 g, 0.0056 mol) y luego se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. La cromatografía de columna instantánea proporcionó el producto deseado (0.12 g, 8.2% de rendimiento).

40 1H RMN (DMSO, 400MHz) δ 0.813-0.856 (t, 3H), 1.119-1.210 (m, 8H), 1.228-1.234 (t, 2H), 1.327-1.363 (t, 2H), 2.239-2.275 (t, 2H), 2.514 (s, 3H), 6.510 (s, 2H), 7.535-7.570 (t, 1H), 8.132-8.156 (d, 1H), 8.759 (s, 1H), 9.072-9.091 (d, 1H). m/z (M⁺H) 385.

Síntesis de palmitato de (5-(9-metil-4-oxo-4H-pirido [1.2-a] pirimidin-3-il) -1H-tetrazol-1-il) metilo (Compuesto 3)

45 Síntesis de palmitato de clorometilo

50 Se añadió cloruro de palmitoilo (10 g, 0.0363 mol) gota a gota a una mezcla de paraformaldehído (4.9 g, 0.0363 mol) y cloruro de zinc anhidro (0.99 g, 0.0007 mol) a 0°C bajo argón. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 1 hora y luego se calentó hasta 90°C durante 16 horas. El sólido se filtró y se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío a 37°C para proporcionar el producto deseado (9.2 g, 83% de rendimiento). El palmitato de clorometilo se almacenó sobre tamices moleculares activados (4 A) y se usó directamente (sin purificación) en la siguiente etapa.

Síntesis de palmitato de yodometilo

55 Una solución de palmitato de clorometilo (9.2 g, 0.0301 mol) en acetonitrilo (92 ml) se trató con yoduro de sodio (13.56 g, 0.0905 mol). El matraz se cubrió con papel de aluminio para excluir la luz y se agitó a 25°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se sometió a partición entre diclorometano y agua, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado, sulfito de sodio acuoso (solución al 10%) y salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío para proporcionar el producto (11 g, rendimiento del 91%) como un sólido blanco que no se purificó más.

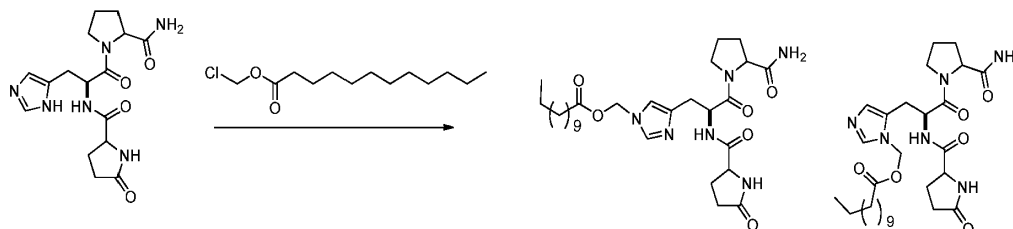
60 Síntesis del compuesto 3

65 Se añadió K₂CO₃ seco (2.61 g, 0.0189 mol) a una solución agitada de Pemirolast (2.0 g, 0.0075 mol), en DMF (30 ml) a 25°C. Después de 30 minutos, la mezcla de reacción se trató con octanoato de yodometilo (2.99 g, 0.0075 mol) y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió luego en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas

orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se concentraron al vacío. La cromatografía de columna instantánea proporcionó el producto deseado (0.23 g, 6.2% de rendimiento).

¹H RMN (DMSO, 400MHz) δ 0.807-0.841 (t, 3H), 1.063-1.238 (m, 24H), 1.297-1.331 (t, 2H), 2.228 (t, 2H), 2.595 (s, 3H), 6.484 (s, 2H), 7.508-7.544 (t, 1H), 8.108-8.126 (d, 1H), 8.730 (t, 1H), 9.048-9.066 (d, 1H). m/z (M⁺H) 497.

Ejemplo 2 Profármacos de hormona liberadora de tirotropina



La hormona liberadora de tirotropina (0.5 g, 1.38 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (2 ml). Luego se añadió dodecanoato de clorometilo (0.7 g, 2.8 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (20°C) durante 48 horas para proporcionar aproximadamente el 30% de conversión a los productos deseados. La mezcla de reacción cruda se diluyó con acetonitrilo (4 ml) para formar un precipitado. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetonitrilo. Los filtrados se purificaron mediante HPLC preparativa utilizando un sistema Gilson HPLC Pump306, Manometer Module 807, Dynamic Mixer 811D, Pump305, Pump306, UV/Vis-151, Eurotherm 5100e), empaques a granel Macherey-Nagel NUCLEODUR 100-30 C18 ec y un gradiente de A (0.05% TFA en MeCN) y B (0.05% TFA en H₂O) (5A a 100A en 50 minutos) a una tasa de flujo de 60 ml/min. Las fracciones se combinaron y se extrajeron con acetato de etilo para proporcionar una mezcla 1: 4 de dos isómeros del producto deseado.

Los productos de la reacción se sometieron a HPLC analítica usando un sistema Merck HPLC (LaChrom, bomba tipo L-6200, detector UV L-7400, interfaz D6000, administrador HPLC D6000). Columna Macherey-Nagel C8 (Nucleosil 100-5 C8 250/4 mm), con una columna C18 (Nucleosil 100-5 C18 250/4 mm), usando un gradiente de A (0.05% TFA en MeCN) y B (0.05 % TFA en H₂O) (5A a 100A en 25 minutos) a una tasa de flujo de 1 ml/min. Tiempos de retención medidos: 16.34 minutos [Isómero 1], tiempo de retención 16.88 minutos [Isómero 2]; acetonitrilo (0.1% TFA)/H₂O (0.1% TFA) solvente del sistema).

Los productos de la reacción se analizaron por LC/MS realizada en un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 1100 LC/MSD SL. Se utilizaron gradientes lineales de 5-100% de MeCN en H₂O/0.1% de ácido trifluoroacético (1.0 ml/min, T = 25 C, WL: 220 nm) en una columna Nucleosil C18-250: 4 100: 5. Ambos productos exhibieron MS 575.3 (M + H).

Se cree que los isómeros son el resultado de la alquilación de cada uno de los átomos de nitrógeno de imidazol como se muestra en el esquema anterior.

Producto principal: ¹H RMN (CD₃OD, 300MHz) δ 0.90 (t, 3H), 1.22-1.35 (m, 12H), 1.57-1.67 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 4H), 2.22-2.48 (m, 4H), 3.14 (dd, 1H), 3.25(dd, 1H), 3.50-3.55 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 4.18-4.22 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.96 (t, 1H), 6.09 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 9.04 (s, 1H).

Ejemplo 3. Evaluación farmacocinética de profármacos en ratas.

Animales: se obtienen ratas macho Sprague-Dawley (Charles River Laboratories, Wilmington, MA). Se usan aproximadamente 24 ratas en cada estudio. Son ratas de aproximadamente 350-375 g en el momento de la llegada. Las ratas se alojan 2 por jaula con comida y agua *ad libitum*. Condiciones ambientales en la habitación de vivienda: 18-20°C (64-67°F), 30% a 70% de humedad relativa, y ciclo de 12:12-h luz:oscuro. Todos los experimentos son aprobados por el Institucional animal care and use committee.

Compuestos de prueba: compuestos profármacos de la invención y fármacos originales correspondientes de los profármacos probados.

Estudio de farmacocinética: las ratas se dosifican IM por medio de una aguja de calibre 25 de 5/8 pulg., con una jeringa de 1 cc. se extraen 0.3 ml de suspensión del vial que contiene el compuesto de prueba. La rata se inyecta en los músculos de la extremidad posterior después de la anestesia con isoflurano. Se recogen muestras de sangre a través de una vena lateral de la cola después de una breve anestesia con isoflurano. Se utiliza una aguja de 27½G y una jeringa de 1cc sin anticoagulante para la extracción de sangre. Se recogen aproximadamente 350 µl de sangre entera en cada punto de tiempo de muestreo de 6 horas, 24 horas y 2, 5, 7, 9, 12, 14, 21, 28, 35 días después de la administración. Una vez recolectada, la sangre entera se transfiere inmediatamente a tubos que contienen K₂EDTA, se invierte 10-15 veces y se coloca inmediatamente en hielo. Los tubos se centrifugan durante 2 minutos a > 14,000 g (11500 RPM) usando la centrífuga Eppendorf 5417C, rotor F45-30-11) a temperatura ambiente para separar el plasma.

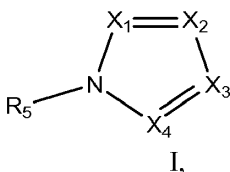
ES 2 768 295 T3

Las muestras de plasma se transfieren a tubos planos etiquetados (Microtainer®; MFG # BD5962) y se almacenan congeladas a $<-70^{\circ}\text{C}$.

- 5 Análisis de datos: Las concentraciones de fármaco en muestras de plasma se analizan por cromatografía líquida-espectroscopía de masas usando parámetros apropiados para cada compuesto. La vida media, el volumen de distribución, el aclaramiento, la concentración máxima y el AUC se calculan utilizando el software WinNonlin, versión 5.2.

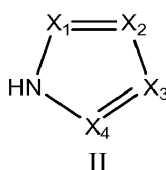
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para uso en terapia por inyección subcutánea o intramuscular para administrar un compuesto farmacológico original de Fórmula II,



en donde:

cada uno de X₁ a X₄ es independientemente N o CR, siempre que al menos uno de X₁-X₄ sea CR; cada R es independientemente hidrógeno, o alifático, aromático o heteroaromático opcionalmente sustituido;

o cualesquier 2 grupos R también se pueden tomar en conjunto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar un anillo fusionado;

R₅ se selecciona de -C(R₈)(R₉)-OC(O)OR₁₀ y -C(R₈)(R₉)-OC(O)R₁₀;

R₈ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno o alifático; o R₈ es -C(O)H o -CH(OH)CH₂OH y R es hidrógeno; y

R₁₀ es alquilo C₇-C₂₄, alqueno C₇-C₂₄ o alquino C₇-C₂₄; y/o

en donde X₁ a X₄ son tales que el compuesto farmacológico original de fórmula II es mepiprazol, dexmedetomidina, albendazol, carbendazol, ciclobendazol, mebendazol, tiabendazol, almotriptán, dolasetrón, eletriptán, lisurida, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, frovatriptán, zolmitriptán, ergotamina, alosetrón, delavirdina, atevirdina, bopindolol, bucindolol, candesartán, deserpidina, mibefradil, mesilato ergoloide, indoramina, irbesartan, mepindolol, olmesartan, reserpina, rescinamina, losartán, tasosartan, valsartan, raubasina, sirotingopina, carboxirol, rescimetol, cabergolina, pergolida, bromocriptina, tergurida, ambufilina, cimetidina, lansoprazol, omeprazol, pantaprozol, rabeprazol, cefatrizina, **daptomicina**, ergonovina, metilergonovina, etodolaco, liarozol, pemetrexed, tiamiprina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, voacamina, venflunina, oxipertina, indalpine, roxindol, pemirolast, tazanolast, traxanox, pimobendan, sulmazol, pranlukast, ramosetron, tropisetron, alizaprida, bendazol, tadalafil, alopurinol, azatioprina, yohimbina, conivaptán, adrenoglomerulotropina, octreotida, somatostatina, exenatida, teriparatida, leuprorelina o goserelina.

2. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en donde X₁ a X₄ son tales que el compuesto farmacológico original de fórmula II es mepiprazol, dexmedetomidina, albendazol, carbendazol, ciclobendazol, mebendazol, tiabendazol, almotriptán, dolasetrón, eletriptán, lisurida, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán, frovatriptán, zolmitriptán, ergotamina, alosetrón, delavirdina, atevirdina, bopindolol, bucindolol, candesartán, deserpidina, mibefradil, mesilato ergoloide, indoramina, irbesartan, mepindolol, olmesartan, reserpina, rescinamina, losartán, tasosartan, valsartan, raubasina, sirotingopina, carboxirol, rescimetol, cabergolina, pergolida, bromocriptina, tergurida, ambufilina, cimetidina, lansoprazol, omeprazol, pantaprozol, rabeprazol, cefatrizina, **daptomicina**, ergonovina, metilergonovina, etodolaco, liarozol, pemetrexed, tiamiprina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, voacamina, venflunina, oxipertina, indalpine, roxindol, pemirolast, tazanolast, traxanox, pimobendan, sulmazol, pranlukast, ramosetron, tropisetron, alizaprida, bendazol, tadalafil, alopurinol, azatioprina, yohimbina, conivaptán, adrenoglomerulotropina, octreotida, somatostatina, exenatida, teriparatida, leuprorelina o goserelina.

3. El compuesto para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que R₈ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R₉ es hidrógeno.

4. El compuesto para uso de la reivindicación 3, en el que R₈ es hidrógeno.

5. El compuesto para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que R₅ se selecciona de -CH(R_s)-OC(O)OR₁₀, y -CH(R₈)-OC(O)R₁₀.

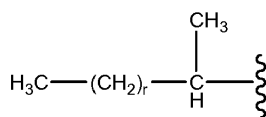
5 6. El compuesto para uso de la reivindicación 5, en el que R₅ es -CH(R₈)-OC(O)R₁₀, en donde R₈ es hidrógeno o metilo.

7. El compuesto para uso de la reivindicación 6 en el que R₈ es hidrógeno.

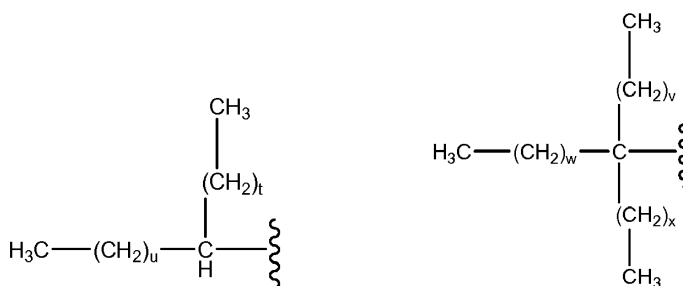
10 8. El compuesto para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que R₁₀ es un alquilo C₇-C₂₄ ramificado, un alquenilo C₇-C₂₄ ramificado o un alquinilo C₇-C₂₄ ramificado.

15 9. El compuesto para uso de la reivindicación 8, en el que R₁₀ es un grupo alquilo C₇-C₂₄ secundario o terciario, un alquenilo C₇-C₂₄ secundario o terciario, un alquinilo C₇-C₂₄ secundario o terciario, un grupo alquilo C₇-C₂₄ β-ramificado, un alquenilo C₇-C₂₄ β-ramificado o un alquinilo C₇-C₂₄ β-ramificado.

10. El compuesto para uso de la reivindicación 9, en el que R₁₀ es un grupo representado por una de las fórmulas a continuación:



20

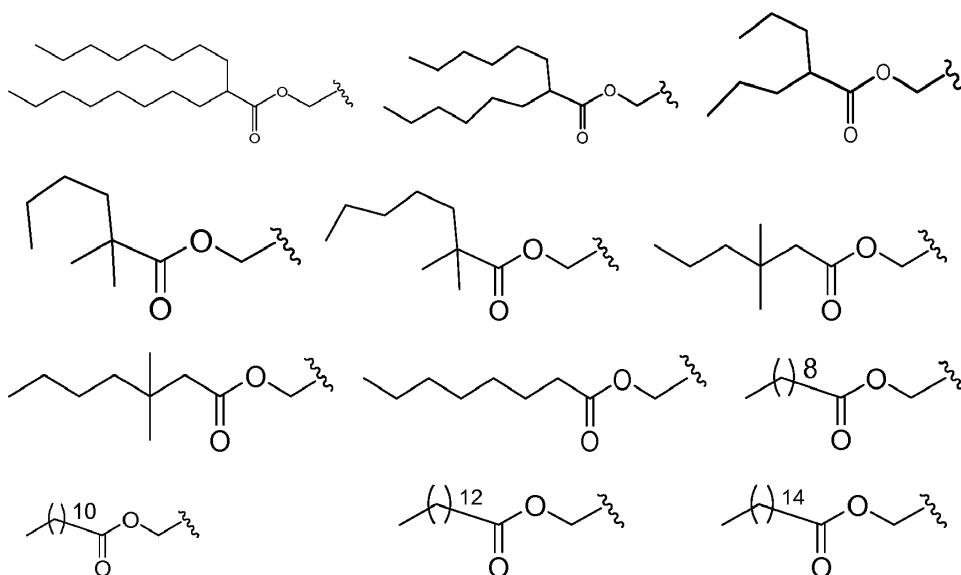


en donde

25 r es 5 a 21;

cada uno de t y u es independientemente de 0 a 21, siempre que la suma de t y u sea de 5 a 21; cada uno de v, w y x es independientemente de 0 a 20, siempre que la suma de v, w y x sea de 4 a 20.

30 11. El compuesto para uso de la reivindicación 1 o 2, en el que R₅ se selecciona de los grupos expuestos a continuación:



40

