

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 771 849**

51 Int. Cl.:

C07D 497/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 211/46 (2006.01)

C07D 211/56 (2006.01)

A61K 31/429 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.02.2015 PCT/US2015/015557**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.08.2015 WO15123385**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.02.2015 E 15707462 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019 EP 3105235**

54 Título: **Derivados de azúcares que comprenden restos que contienen azufre, métodos para prepararlos y métodos para emplearlos en el tratamiento de MPS IIIC**

30 Prioridad:
12.02.2014 US 201461938924 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.07.2020

73 Titular/es:
**AMICUS THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
1 Cedar Brook Drive
Cranbury, NJ 08512, US**

72 Inventor/es:
**BOYD, ROBERT y
LEE, GARY**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 771 849 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azúcares que comprenden restos que contienen azufre, métodos para prepararlos y métodos para emplearlos en el tratamiento de MPS IIIC

5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere en general a compuestos que son azúcares modificados y, más particularmente, a azúcares, iminoazúcares y azaazúcares que contienen sulfatos, sulfitos, sulfamatos y sulfonamidas.

ANTECEDENTES

10 Las enfermedades/trastornos de almacenamiento lisosomal describen varias docenas de trastornos metabólicos genéticos poco habituales. Los trastornos de almacenamiento lisosomal están provocados por una disfunción de los lisosomas que normalmente es consecuencia de la deficiencia de una enzima utilizada en el metabolismo de lípidos, glicoproteínas o glicosaminoglicanos (conocidos previamente como mucopolisacáridos). Los lisosomas descomponen la materia no deseada mediante enzimas. Los trastornos de los lisosomas se producen cuando una enzima particular falta o se ve alterada. Como resultado, las sustancias no deseadas se acumulan en la célula.

15 Las enfermedades de almacenamiento lisosomal pueden provocar síntomas graves y/o pueden reducir de forma significativa la esperanza de vida de un paciente. No existe ninguna cura para las enfermedades de almacenamiento lisosomal y el tratamiento es principalmente sintomático, aunque se ha probado la terapia de reemplazo enzimático (ERT, por sus siglas en inglés) con cierto éxito. A pesar de ello, al menos algunas de las enzimas utilizadas para la ERT no consiguen pasar la barrera hematoencefálica, por lo cual su efecto se ve limitado a los síntomas neurológicos, los cuales pueden ser bastante graves en algunas enfermedades de almacenamiento lisosomal.

20 Por ejemplo, las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades en las cuales se ven afectados uno o más pasos de la vía metabólica para la degradación de glicosaminoglicanos (GAGS) y el cuerpo es incapaz de descomponer adecuadamente los glicosaminoglicanos. La capacidad limitada del cuerpo para producir α -Glucosamida *N*-acetiltransferasa provoca MPS IIIC, que también se conoce como el síndrome de Sanfilippo de tipo C. Los síntomas clínicos del síndrome de Sanfilippo incluyen problemas de comportamiento, discapacidad intelectual, rasgos faciales toscos y dificultades para caminar, y en general las personas afectadas por el síndrome tienen esperanzas de vida que se extienden tan solo hasta sus años de adolescencia. En la actualidad no existe ningún tratamiento que actúe de forma satisfactoria sobre los síntomas anteriores, en particular los neurológicos. Aunque se puede producir la enzima afectada y administrársela al paciente como ERT, la enzima ERT no cruza la barrera hematoencefálica y, por consiguiente, no puede llegar al cerebro para tratar la causa de los síntomas neurológicos.

30 Las chaperonas farmacológicas pueden ayudar a estabilizar las enzimas defectuosas producidas por los pacientes que padecen trastornos de almacenamiento lisosomal. Sin embargo, las chaperonas suelen ser específicas para varios trastornos de almacenamiento lisosomal y muchas enfermedades todavía no disponen de medicinas conocidas. Por lo tanto, se necesitan nuevos compuestos terapéuticos que se puedan utilizar para prevenir y/o tratar varios trastornos de almacenamiento lisosomal tales como MPS IIIC que proporcionen a los pacientes una mejor calidad de vida y consigan un mejor resultado clínico. Se hace referencia a WO2013/148103, WO2013/011098 y US2011/091442.

COMPENDIO

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un compuesto y un método para preparar un compuesto como se expone en la reivindicaciones.

40 DESCRIPCIÓN DETALLADA

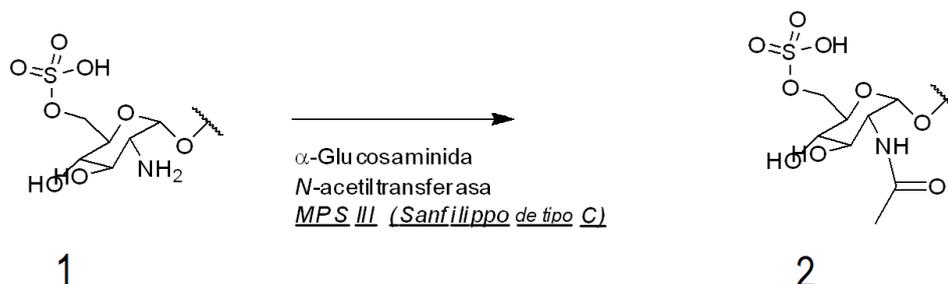
Antes de describir varias realizaciones ilustrativas de la invención, se debe sobreentender que la invención no se limita a los detalles de construcción o pasos de proceso expuestos en la siguiente descripción. La invención puede presentar otras realizaciones y se puede practicar o llevar a cabo de varias formas.

45 En la presente se describen compuestos que son azúcares, iminoazúcares o azaazúcares modificados. Estos compuestos modificados pueden contener sulfatos, sulfitos, sulfamatos y/o sulfonamidas. También se describen composiciones/formulaciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos. Se cree que estos compuestos pueden presentar utilidad como posibles chaperonas farmacéuticas y/o inhibidores de una o más enzimas que sean defectuosas en trastornos de almacenamiento lisosomal. Sin pretender vincularse a ninguna teoría particular, se cree que uno o más

de estos compuestos son adecuados como chaperonas farmacológicas debido a que pueden ser similares a uno o más sustratos diana de una o más enzimas.

Por ejemplo, algunos de estos compuestos que son azúcares modificados que contienen sulfatos, sulfitos, sulfamatos y/o sulfonamidas pueden ser adecuados para ser utilizados como chaperonas farmacológicas y/o inhibidores de α -Glucosamida *N*-acetiltransferasa. Esta enzima participa en la vía metabólica para la degradación del heparán sulfato según se muestra en el Esquema 1 a continuación:

ESQUEMA 1: DEGRADACIÓN DEL HEPARÁN SULFATO CON α -GLUCOSAMIDA *N*-ACETILTRANSFERASA



Según se muestra en el esquema anterior, heparán sulfato acetil-coA: α -Glucosamida *N*-acetiltransferasa (HGSNAT) cataliza la acetilación del intermedio 1. Debido a que la disfunción de esta enzima se asocia con MPS IIIC, estos compuestos que son azúcares resultan adecuados para ser utilizados en el tratamiento de MPS IIIC porque se asemejan al sustrato diana según se muestra en el Esquema 1 anterior. También se describen kits que comprenden estos compuestos e instrucciones para el tratamiento de MPS IIIC.

Según se utiliza en la presente, la expresión “chaperona farmacológica” o en ocasiones “chaperona farmacológica específica” (“SPC, por sus siglas en inglés”) se refiere a una molécula que se une específicamente a una proteína, particularmente una enzima, y ejerce uno o más de los siguientes efectos: (i) potencia la formación de una conformación molecular estable de la proteína (proteínas naturales y mutadas); (ii) potencia el tránsito apropiado de la proteína desde el retículo endoplasmático (RE) hasta otra ubicación celular, preferentemente una ubicación celular nativa, es decir, evita la degradación asociada al RE de la proteína; (iii) evita la agregación de proteínas conformacionalmente inestables, es decir, mal plegadas; (iv) restaura o potencia al menos parcialmente la función, estabilidad y/o actividad natural de la proteína; y/o (v) potencia el fenotipo o función de la célula que alberga una proteína mutada. Por lo tanto, una chaperona farmacológica es una molécula que se une específicamente a una proteína, lo cual provoca el plegamiento, tránsito, no agregación y/o actividad adecuados de dicha proteína. En el contexto de la presente invención, las chaperonas farmacológicas específicas son sustratos, o análogos de sustratos o derivados, de las enzimas.

La cantidad/actividad natural se puede incrementar *in vivo* y/o para la coformulación para ERT. El mutante se puede estabilizar/potenciar *in vivo* mediante el retículo endoplasmático, etc. Tanto las proteínas mutadas como las de origen natural en el mismo paciente se pueden estabilizar si ambas están presentes (como en el caso de enfermedades relacionadas con el cromosoma X). De este modo, una o más realizaciones de la invención se refieren al potenciamiento de la enzima (recombinante o nativa/mutante) y a diferentes tipos de administración (coformulación con recombinante, coadministración con recombinante, monoterapia para la enzima mutada que se produce de forma endógena y cualquier combinación de los anteriores).

Según se utiliza en la presente, el término “sustrato” se refiere a una molécula sobre la cual actúa (es decir, modificada por) una enzima. De acuerdo con la presente invención, este término se refiere a un sustrato natural o fisiológico de una enzima que no se ve modificado por la intervención humana.

Las expresiones “dosis terapéuticamente eficaz” y “cantidad eficaz” se refieren a la cantidad de chaperona farmacológica específica que es suficiente para dar como resultado una respuesta terapéutica. Una respuesta terapéutica puede ser cualquier respuesta que será reconocida por un usuario (p. ej., un médico) como una respuesta eficaz frente a la terapia, incluidos los síntomas anteriores y marcadores clínicos sucedáneos. De este modo, una respuesta terapéutica será generalmente una mejora de uno más síntomas de una enfermedad o trastorno, p. ej., una enfermedad de almacenamiento lisosomal, tales como los que se conocen en la técnica para la enfermedad o trastorno, p. ej., síntomas neurológicos.

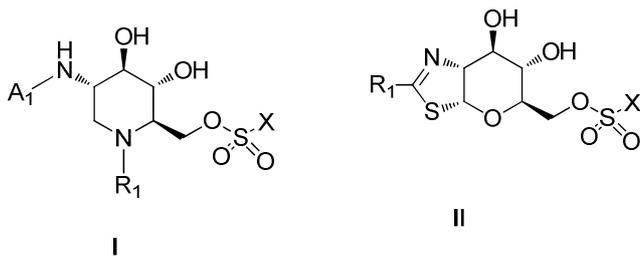
Según se utiliza en la presente, el término "paciente" se refiere a un mamífero (p. ej., un ser humano).

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que pueden ser toleradas fisiológicamente y que generalmente no producen reacciones adversas cuando se administran a un ser humano. Preferentemente, según se utiliza en la presente, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa que ha sido aprobada por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o que ha sido enumerada en la Farmacopea de los EE. UU. u otras farmacopeas reconocidas en general para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos. El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el cual se administra el compuesto. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites. Se emplean preferentemente como portadores agua o soluciones salinas acuosas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. En "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E.W. Martin, 18.^a edición, se describen portadores farmacéuticos adecuados.

El término "arilo", según se utiliza en la presente, se refiere a radicales aromáticos que tienen de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, bifenilo. El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo según se ha definido anteriormente unido directamente a un grupo alquilo, p.ej., -CH₂C₆H₅ y -C₂H₄C₆H₅.

COMPUESTOS

Un aspecto de esta divulgación que no forma parte de la invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula I o II:

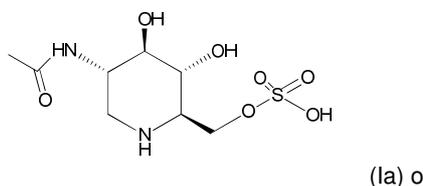


donde: A₁ es -COR₂, -SO₂R₂, -CONR₂R₃, -SO₂NR₂R₃;

R₁, R₂, R₃ son cada uno independientemente H, arilalquilo, arilo o alquilo C₁₋₄; y

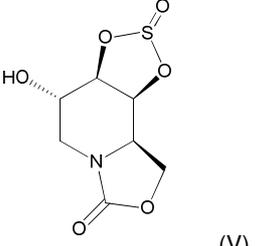
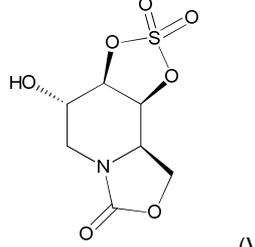
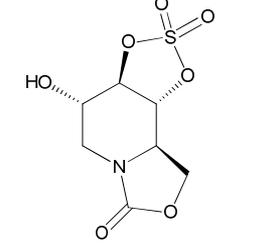
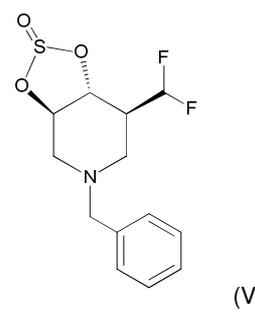
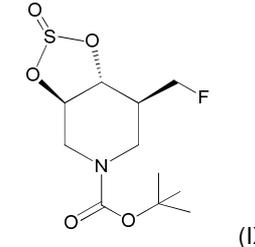
X es -OH o -NR₁R₂; o

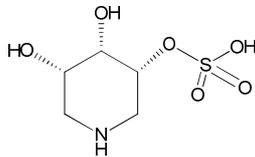
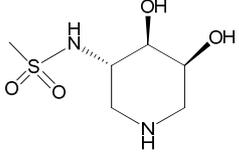
una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula Ia:



una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Un aspecto de la invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula III y otro aspecto de la divulgación que no forma parte de la invención se refiere a un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula IV:

Estructura y número de fórmula	Nombre
 <p style="text-align: center;">(V)</p>	2-óxido de (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,9a <i>R</i> ,9b <i>S</i>)-4-hidroxitetrahydro-3a <i>H</i> -[1,3,2]dioxatiolo[4,5- <i>c</i>]oxazolo[3,4- <i>a</i>]piridin-7(9b <i>H</i>)-ona
 <p style="text-align: center;">(VI)</p>	2,2-dióxido de (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,9a <i>R</i> ,9b <i>S</i>)-4-hidroxitetrahydro-3a <i>H</i> -[1,3,2]dioxatiolo[4,5- <i>c</i>]oxazolo[3,4- <i>a</i>]piridin-7(9b <i>H</i>)-ona
 <p style="text-align: center;">(VII)</p>	2,2-dióxido de (3a <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,9a <i>R</i> ,9b <i>R</i>)-4-hidroxitetrahydro-3a <i>H</i> -[1,3,2]dioxatiolo[4,5- <i>c</i>]oxazolo[3,4- <i>a</i>]piridin-7(9b <i>H</i>)-ona
 <p style="text-align: center;">(VIII)</p>	2-óxido de (3a <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-5-bencil-7-(difluorometil)hexahidro[1,3,2]dioxatiolo[4,5- <i>c</i>]piridina
 <p style="text-align: center;">(IX)</p>	2-óxido de (3a <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,7a <i>R</i>)-7-(fluorometil)tetrahydro[1,3,2]dioxatiolo[4,5- <i>c</i>]piridin-5(6 <i>H</i>)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo

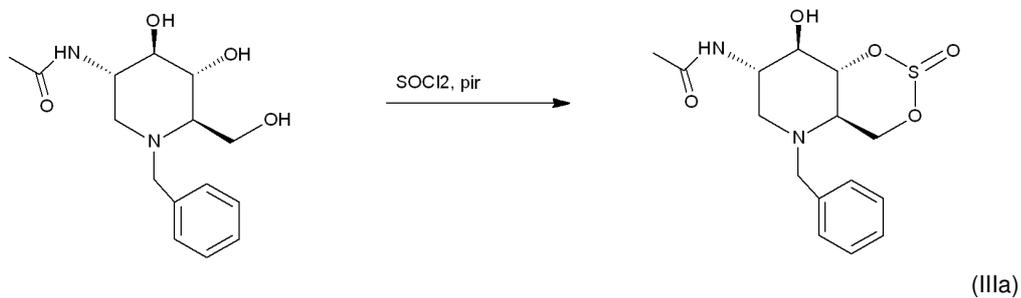
 <p style="text-align: center;">(X)</p>	<p>metanosulfonato de (3<i>R</i>,4<i>S</i>,5<i>S</i>)-4,5-dihidroxipiperidin-3-ilo</p>
 <p style="text-align: center;">(XI)</p>	<p><i>N</i>-((3<i>S</i>,4<i>R</i>,5<i>S</i>)-4,5-dihidroxipiperidin-3-il)metanosulfonamida</p>

o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

SÍNTESIS

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere a métodos para producir algunos de los compuestos anteriores que son aspectos de la invención. Por ejemplo, un método para producir el compuesto de fórmula IIIa comprende hacer reaccionar *N*-bencil(*N*-acetil-1,2-didesoxinojirimicina) con SOCl₂ y piridina. Los compuestos de acuerdo con la fórmula IIIa se pueden obtener de acuerdo con el siguiente Esquema de síntesis 2:

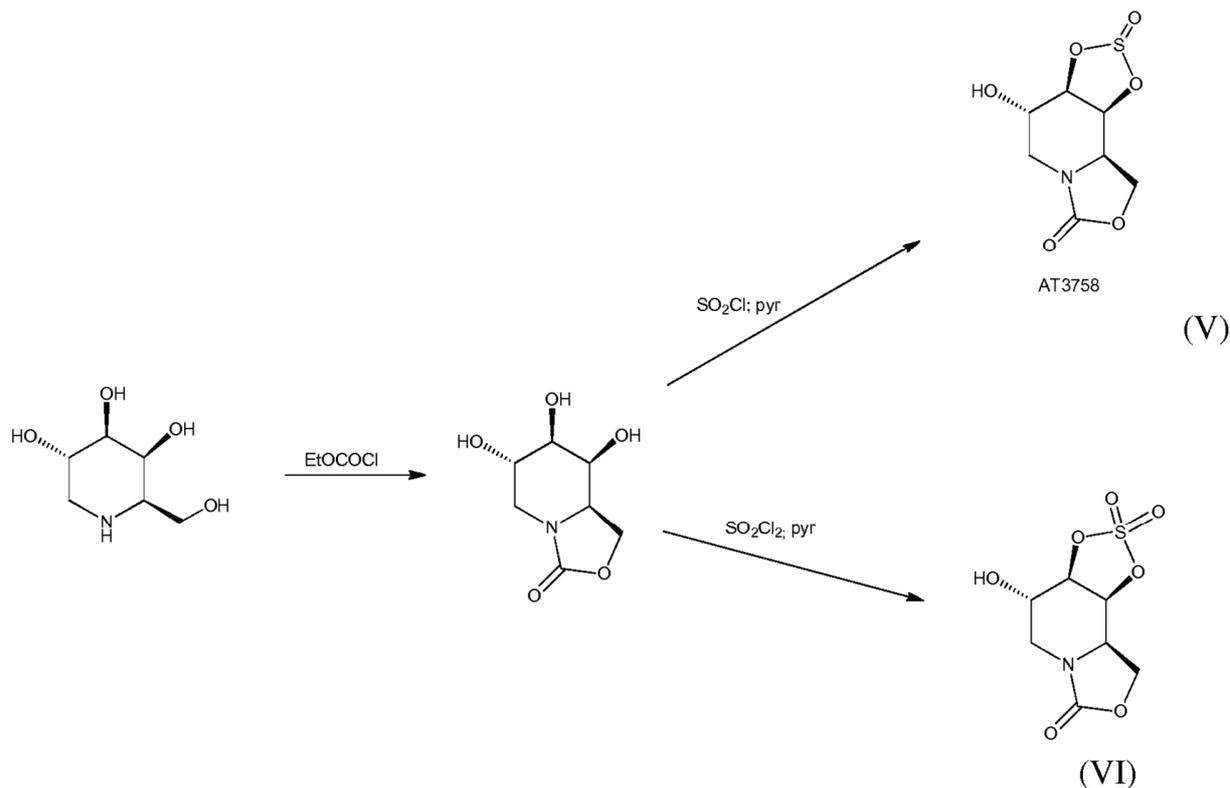
ESQUEMA 2:



- 10 Basándose en el Esquema 2 anterior, un experto en la técnica puede producir los compuestos de acuerdo con las fórmulas I-IV y IIIb seleccionando diferentes compuestos de partida adecuados. En particular, los sulfamatos (donde X = NR₁R₂) se pueden producir de modo similar utilizando un cloruro de sulfamoilo.

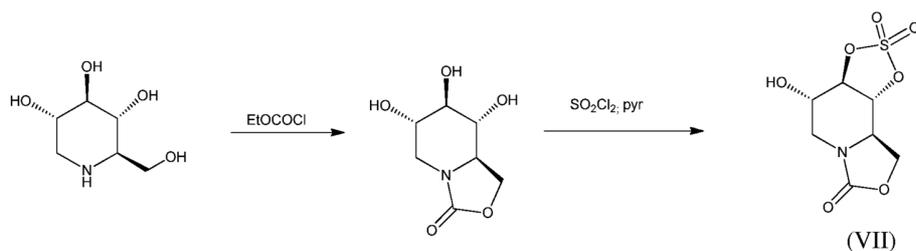
- 15 Los compuestos de acuerdo con la fórmula V y VI se pueden producir mediante un método que comprende hacer reaccionar 1-desoxigalactonojirimicina con EtOCOC₁ para producir un intermedio y hacer reaccionar el intermedio con o bien SO₂Cl y piridina o bien SO₂Cl₂ y piridina. En el siguiente Esquema de síntesis 3 se muestra un proceso ilustrativo:

ESQUEMA 3:



Los compuestos de acuerdo con la fórmula VIII se pueden obtener de acuerdo con un método que comprende hacer reaccionar 1-desoxinójirimicina con EtOCOCI para producir un intermedio y hacer reaccionar el intermedio con SO_2Cl_2 y piridina. En el siguiente Esquema de síntesis 4 se muestra un proceso ilustrativo:

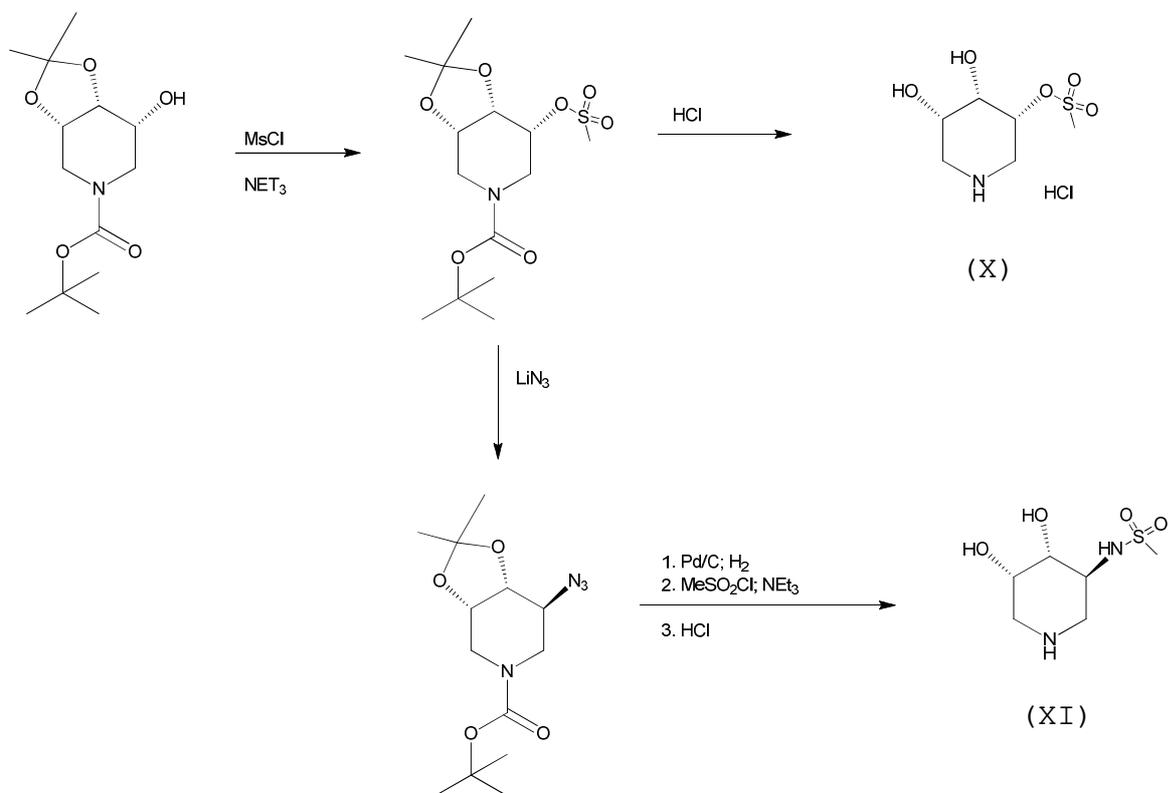
5 ESQUEMA 4:



Cabe destacar que el intermedio se puede hacer reaccionar con SOCl_2 para formar la versión sulfito del compuesto VII.

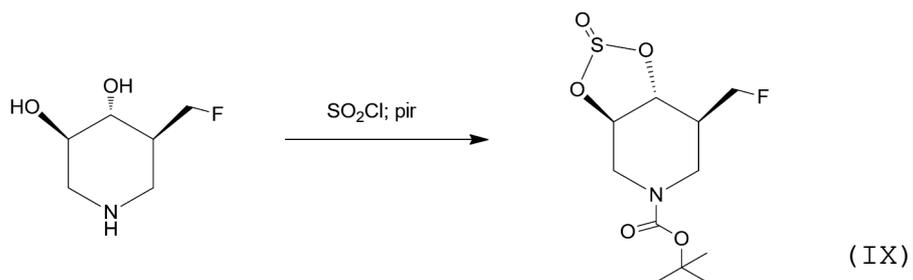
Los compuestos de acuerdo con la fórmula X y XI se pueden obtener de acuerdo con el siguiente Esquema de síntesis 5:

ESQUEMA 5:



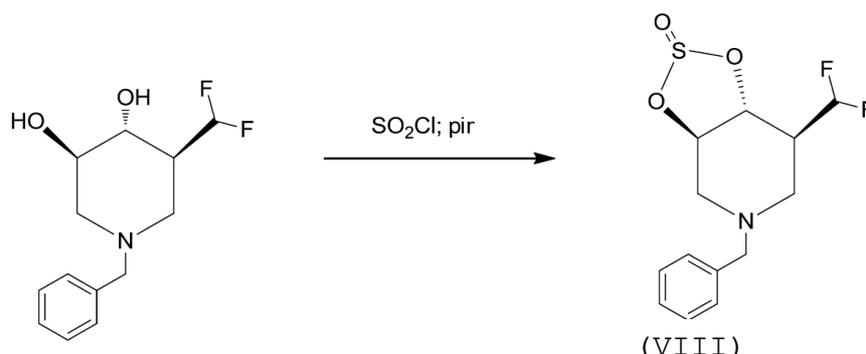
Los compuestos de acuerdo con la fórmula IX se pueden obtener de acuerdo con el siguiente Esquema de síntesis 6:

ESQUEMA 6:



5 Los compuestos de acuerdo con la fórmula VIII se pueden obtener de acuerdo con el siguiente Esquema de síntesis 7:

ESQUEMA 7:



COMPOSICIONES/FORMULACIONES

Otros aspectos de esta divulgación se refieren a composiciones/formulaciones que comprenden cualquiera de los compuestos descritos en la presente. Por consiguiente, en la presente se divulga una composición o formulación farmacéutica que comprende: cualquiera de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I)-(XI) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables; y al menos un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede preparar añadiendo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I)-(XI) o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables a al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la presente invención incluyen sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en la presente. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn, Mn; sales de bases orgánicas tales como *N,N*-diacetil-etilendiamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitclohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina, tiamina; bases quirales como alquilfenilamina, glicinol, fenilglicinol, sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina, serina; aminoácidos no naturales tales como isómeros D o aminoácidos sustituidos; guanidina, guanidina sustituida donde los sustituyentes se seleccionan entre nitro, amino, alquilo, alqueno, alquino, amonio o sales de amonio sustituido y sales de aluminio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácido, cuando corresponda, las cuales son clorhidratos, sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidrohaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfatos, ascorbato, glicerofosfatos, cetoglutaratos. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos en la presente es la sal de tipo clorhidrato.

El término "solvato" denota una asociación física de un compuesto con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica variar los grados de enlace iónico y covalente, incluidos los puentes de hidrógeno. En ciertos casos, será posible aislar el solvato, por ejemplo, cuando se incorporen una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. El término "solvato" engloba tanto solvatos en fase de solución como aislables. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que la molécula de disolvente es H₂O. Otros ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen alcoholes (p. ej., etanolatos, metanolatos y similares).

Los compuestos de la presente invención se pueden formular para que sean adecuados para cualquier vía de administración que incluye, p. ej., la vía oral en forma de comprimidos o cápsulas o líquido, o en una solución acuosa estéril para inyecciones. Cuando el compuesto se formula para la administración oral, los comprimidos o cápsulas se pueden preparar por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglutinantes (p. ej., almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa); rellenos (p. ej., lactosa, celulosa microcristalina o hidrogenofosfato de calcio); lubricantes (p. ej., estearato de magnesio, talco o sílice); desintegrantes (p. ej., almidón de papa o glicolato sódico de almidón); o agentes humectantes (p. ej., laurilsulfato sódico). Estos comprimidos se pueden recubrir mediante métodos muy conocidos en la técnica. Los preparados líquidos para la administración oral pueden formularse como, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarlo. Dichos preparados líquidos pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (p. ej., jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsionantes (p. ej., lecitina o goma arábiga); vehículos no acuosos (p. ej., aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); o conservantes (p. ej., *p*-hidroxibenzoatos de metilo o propilo, o ácido sórbico). Los preparados líquidos también pueden contener sales tamponantes, agentes saborizantes, colorantes o edulcorantes según proceda. Los preparados para la administración oral pueden formularse de forma adecuada para que proporcionen una liberación controlada o sostenida del compuesto.

En algunas realizaciones, la vía de administración es subcutánea. Otras vías de administración pueden ser la oral o parenteral, incluida la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, oftálmica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital, intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica o mediante inhalación.

5 En una o más realizaciones de la presente invención, el compuesto se administra en una forma farmacéutica que permita la captación o distribución sistémica, de modo que el compuesto pueda atravesar la barrera hematoencefálica para ejercer así efectos sobre las células neuronales. Tales formas farmacéuticas que permiten la captación o distribución sistémica pueden ser orales o parenterales. En algunas realizaciones, el compuesto se puede distribuir sistémicamente, incluido el paso a través de la barrera hematoencefálica.

10 Por ejemplo, las formulaciones farmacéuticas del compuesto adecuadas para el uso parenteral/inyectable generalmente incluyen soluciones acuosas estériles (que son hidrosolubles) o dispersiones y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de modo que pueda administrarse a través de una jeringa con facilidad. Debe ser estable en las condiciones de elaboración y almacenamiento, y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio de disolvente o dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), mezclas adecuadas de estos o aceites vegetales. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, utilizando un recubrimiento tal como lecitina, manteniendo el tamaño de partícula requerido en el caso de una dispersión y utilizando surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede lograrse con varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, alcohol bencílico, ácido sórbico y similares. En muchos casos, será razonable incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede conseguir utilizando en las composiciones agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.

15 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando la cantidad requerida del compuesto en el disolvente adecuado con varios de los demás ingredientes enumerados anteriormente, según corresponda, y a continuación mediante esterilización terminal o a través de un filtro. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diferentes principios activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los demás ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son el secado al vacío y la técnica de liofilización, los cuales proporcionan un polvo del principio activo junto con cualquier ingrediente deseado adicional a partir de la solución estéril filtrada previamente de estos.

20 La formulación puede contener un excipiente. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se pueden incluir en la formulación son tampones tales como un tampón de citrato, tampón de fosfato, tampón de acetato y tampón de bicarbonato, aminoácidos, urea, alcoholes, ácido ascórbico, fosfolípidos; proteínas, tales como albúmina sérica, colágeno y gelatina; sales tales como EDTA o EGTA y cloruro de sodio; liposomas; polivinilpirrolidona; azúcares, tales como dextrano, manitol, sorbitol y glicerol; propilenglicol y polietilenglicol (p. ej., PEG-4000, PEG-6000); glicerol; glicina u otros aminoácidos; y lípidos. Los sistemas tamponantes que se pueden utilizar con las formulaciones incluyen tampones de citrato, acetato, bicarbonato y fosfato. El tampón de fosfato es un excipiente de uso común.

25 La formulación también puede contener un detergente no iónico. Los ejemplos de detergentes no iónicos incluyen Polisorbato 20, Polisorbato 80, Tritón X-100, Tritón X-114, Nonidet P-40, Octil- α -glucósido, Octil- β -glucósido, Brij 35, Pluronic y Tween 20.

KITS Y MÉTODOS DE TRATAMIENTO

30 Otro aspecto de esta divulgación que no forma parte de la invención se refiere a un kit que comprende: un envase que contiene una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I)-(IV), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de dos o más de estos; e instrucciones para utilizarlo con el fin de prevenir y/o tratar MPS IIIC. En una o más realizaciones, el kit comprende además una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico tal como una enzima MPS IIIC recombinante.

35 Por consiguiente, otro aspecto más de esta divulgación que no forma parte de la invención se refiere a un método para prevenir y/o tratar MPS IIIC, donde el método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos expuestos anteriormente. En particular, los compuestos utilizados para tratar MPS IIIC pueden ser cualquiera de los compuestos de acuerdo con cualquiera de las fórmulas (I)-(IV), o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, o cualquier combinación de dos o más de estos. El método puede comprender además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico. Por ejemplo, el

segundo agente terapéutico puede comprender una enzima MPS IIIC recombinante. La MPS IIIC recombinante se puede administrar mediante una terapia de reemplazo enzimático(ERT).

5 El o los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluida la vía intravenosa, subcutánea, intraarterial, intraperitoneal, oftálmica, intramuscular, bucal, rectal, vaginal, intraorbital, intracerebral, intradérmica, intracraneal, intraespinal, intraventricular, intratecal, intracisternal, intracapsular, intrapulmonar, intranasal, transmucosa, transdérmica o mediante inhalación. En una realización preferida, el o los agentes terapéuticos se administran por vía oral.

10 La administración del o de los agentes terapéuticos se puede realizar mediante inyecciones periódicas de un bolo de la formulación o se pueden administrar mediante administración intravenosa o intraperitoneal de un recipiente que sea externo (p. ej., una bolsa intravenosa) o interno (p. ej., un implante bioerosionable). En las Patentes de EE. UU. N.ºs 5.654.007, 5.780.014 y 5.814.607 se describen aparatos y métodos de suministro intrapulmonar. Otros sistemas de suministro parenteral útiles incluyen partículas copoliméricas de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, administración por bomba, suministro a través de células encapsuladas, suministro liposómico, inyección suministrada por aguja, inyección sin aguja, nebulizador, aerosolizador, electroporación y parche transdérmico. En las Patentes de EE. UU. N.ºs 5.879.327, 5.520.639, 5.846.233 y 5.704.911 se describen dispositivos inyectoros sin aguja. Cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente se puede administrar utilizando estos métodos.

15 Las inyecciones subcutáneas presentan la ventaja de permitir la autoadministración y también ofrecen una semivida en plasma prolongada en comparación con la administración intravenosa. Asimismo, pueden utilizarse diversos dispositivos diseñados para la comodidad del paciente, tales como plumas inyectoras recargables y dispositivos de inyección sin aguja, con las formulaciones de la presente invención según se expone en la presente.

20 Un preparado farmacéutico adecuado se presenta en una forma farmacéutica unitaria. En dicha forma, el preparado se subdivide en dosis unitarias del tamaño adecuado que contienen cantidades adecuadas del componente activo, p. ej., una cantidad eficaz para conseguir el objetivo deseado tal como maximizar el aclaramiento del sustrato.

25 La cantidad del o de los agentes terapéuticos eficaces para prevenir o tratar el trastorno al que se hace referencia puede ser determinada en cada caso particular por los expertos en la técnica, guiándose con la presente memoria descriptiva y los ejemplos contenidos en ella. La cantidad y la frecuencia de administración del o de los agentes terapéuticos se regularán según decida el profesional sanitario (médico) responsable teniendo en cuenta factores tales como la edad, el estado de salud y el tamaño del paciente, así como también el riesgo que corra de desarrollar el trastorno o la gravedad de los síntomas del trastorno al que se hace referencia que se esté tratando.

30 El o los agentes terapéuticos de la presente invención se pueden administrar combinados con al menos otro agente terapéutico. Se sobreentiende que la administración del o de los agentes terapéuticos de la presente invención con al menos otro agente terapéutico engloba una administración que sea secuencial o concurrente. En una realización, los agentes terapéuticos se administran en formas farmacéuticas independientes. En otra realización, se administran dos o más agentes terapéuticos de forma concurrente en la misma forma farmacéutica.

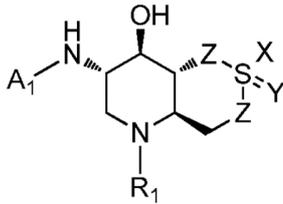
35 A lo largo de esta memoria descriptiva, la referencia a "una realización", "ciertas realizaciones" o "una o más realizaciones" se refiere a que un rasgo, estructura, material o característica particular que se describe en conexión con la realización se incluye en al menos una realización de la invención. De este modo, las apariciones de expresiones tales como "en una o más realizaciones", "en ciertas realizaciones" o "en una realización" en varios lugares a lo largo de esta memoria descriptiva no se refieren necesariamente a la misma realización de la invención. Además, los rasgos, estructuras, materiales o características particulares se pueden combinar de cualquier forma adecuada en una o más realizaciones.

40 Aunque la invención se ha descrito en la presente haciendo referencia a realizaciones particulares, se debe sobreentender que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar varias modificaciones y variaciones a la presente invención sin alejarse del alcance de la invención. De este modo, se pretende que la presente invención incluya modificaciones y variaciones que se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

45

REIVINDICACIONES

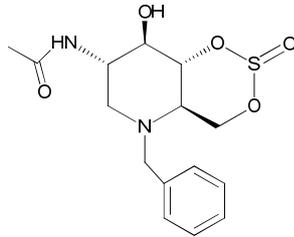
1. Un compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula III:



III

- 5 donde: A₁ es -COR₂, -SO₂R₂, -CONR₂R₃ o -SO₂NR₂R₃;
 R₁, R₂ y R₃ son cada uno independientemente H, arilalquilo, arilo o alquilo C₁₋₄;
 X e Y son cada uno independientemente O o un par libre de electrones; y
 cada Z es independientemente O o NH; o
 una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

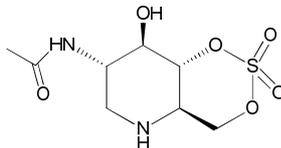
- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, donde A₁ es -COR₂.
 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde cada Z es O.
 4. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula IIIa:



(IIIa)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

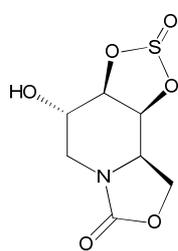
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene una estructura representada por la fórmula IIIb:



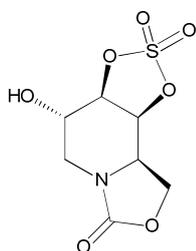
(IIIb)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

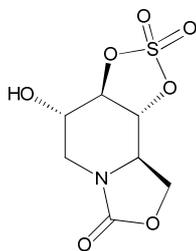
6. Un compuesto que tiene una estructura representada por cualquiera de las fórmulas (V)-(XI):



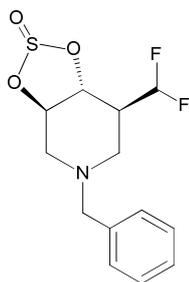
(V),



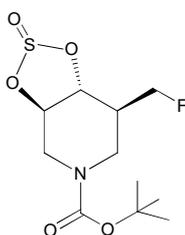
(VI),



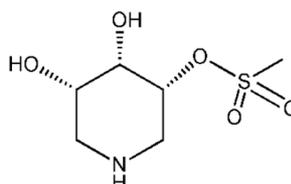
(VII),



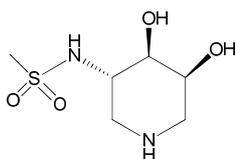
(VIII),



(IX),



(X),



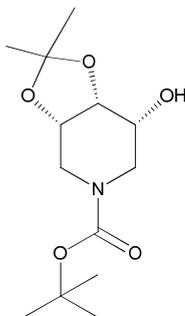
(XI)

o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

- 5 7. Una composición farmacéutica que comprende:
- un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6; y
 - al menos un portador farmacéuticamente aceptable.
8. Un método para preparar el compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, donde el método comprende hacer reaccionar 2-acetamido-*N*-bencil-1,2-didesoxinojirimicina con SOCl_2 y piridina.
- 10 9. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (V) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende
- hacer reaccionar 1-desoxigalactonojirimicina con EtOCOC para producir un intermedio; y
 - hacer reaccionar el intermedio con SOCl_2 y piridina.
- 15 10. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (VI) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende
- hacer reaccionar 1-desoxigalactonojirimicina con EtOCOC para producir un intermedio; y
 - hacer reaccionar el intermedio con SO_2Cl_2 y piridina.
- 20 11. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (VII) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende
- hacer reaccionar 1-desoxinojirimicina con EtOCOC para producir un intermedio; y
 - hacer reaccionar el intermedio con SO_2Cl_2 y piridina.

12. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (X) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende

a. hacer reaccionar un compuesto que tiene una estructura representada por:

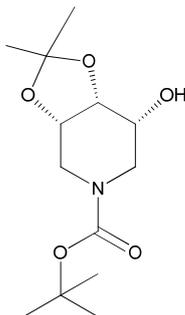


5 con MsCl y NET_3 para producir un intermedio; y

b. hacer reaccionar el intermedio con HCl.

13. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (XI) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende

a. hacer reaccionar un compuesto que tiene una estructura representada por:

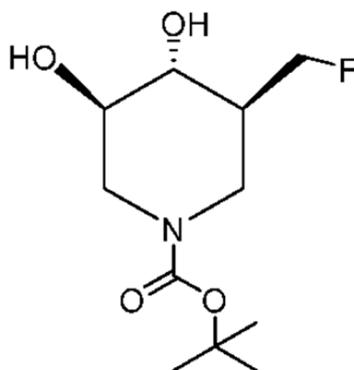


10 con LiN_3 para producir un intermedio; y

b. hacer reaccionar el intermedio con Pd/C e H_2 , MeSO_2Cl y NEt_3 , y HCl.

14. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (IX) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene una estructura representada por:

15



con SOCl_2 y piridina.

- 5 15. Un método para preparar el compuesto que tiene una estructura representada por la fórmula (VIII) de acuerdo con la reivindicación 6, donde el método comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene una estructura representada por:



con SOCl_2 y piridina.

- 10 16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de mucopolisacaridosis de tipo IIIC (MPS IIIC).
17. El compuesto para su uso de la reivindicación 16, que comprende además administrar una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico que comprende una enzima MPS IIIC recombinante.