

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 890**

51 Int. Cl.:

C07H 7/02 (2006.01)

C07H 5/04 (2006.01)

A61K 31/7008 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2012 PCT/US2012/061737**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2013 WO13063149**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2012 E 12843460 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2020 EP 2771348**

54 Título: **Análogos de ácido siálico**

30 Prioridad:

24.10.2011 US 201161550610 P

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

24.02.2021

73 Titular/es:

**ULTRAGENYX PHARMACEUTICAL INC. (100.0%)
77 Digital Drive
Novato, CA 94949, US**

72 Inventor/es:

**KAKKIS, EMIL;
JUNGLES, STEVEN y
ZHAO, HE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 807 890 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

Análogos de ácido siálico

Referencia cruzada a la aplicación relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/550,610 presentada el 24 de octubre de 2011.

Campo de la invención

La presente invención se refiere a análogos de ácido siálico útiles para tratar una deficiencia de ácido siálico.

Antecedentes de la invención

10 El ácido siálico generalmente se refiere a los derivados de ácido neuramínico N- u O-sustituídos, un monosacárido con un esqueleto de nueve carbonos. El miembro más común de este grupo es el ácido N-acetilneuramínico (también conocido como Neu5Ac o NANA) y, por lo tanto, el término "ácido siálico" se usa a menudo como el nombre del ácido N-acetilneuramínico. Es el único azúcar que contiene una carga negativa neta y por lo general se encuentra en las ramas terminales de N-glucanos, O-glucanos y glucosfingolípidos (gangliósidos) (y ocasionalmente tapando las cadenas laterales de los anclajes de GPI). La modificación del ácido siálico de las moléculas de la superficie celular es crucial para muchos fenómenos biológicos, incluida la estructura y estabilidad de las proteínas, la regulación de la adhesión celular y la transducción de señales. De este modo, las anomalías del ácido siálico, tal como la deficiencia de ácido siálico, pueden causar graves problemas de salud. Los trastornos por deficiencia de ácido siálico, tal como la miopatía corporal por inclusión hereditaria (HIBM o HIBM tipo 2), la miopatía de Nonaka, la miopatía distal con vacuolas ribeteadas (DMRV) y la miopatía GNE renombrada más recientemente, son una enfermedad clínica resultante de una reducción en la producción de ácido siálico.

15 Las etapas de biosíntesis y la regulación de retroalimentación de GNE/MNK se representan en la figura 1. La producción de ácido siálico en glucoconjugados requiere la conversión de N-acetilglucosamina (conjugada a su portador de nucleótido de azúcar UDP) en ácido siálico. Posteriormente, el ácido siálico ingresa al núcleo, donde se conjuga con su portador de nucleótido de azúcar CMP para producir ácido siálico CMP, que se usa como azúcar donante para las reacciones de glucosilación en la célula. El ácido CMP-siálico es un regulador conocido de la actividad GNE/MNK. Jay et al., Gene Reg. & Sys. Biol. 3:181-190 (2009). Los pacientes con HIBM tienen una deficiencia en la producción de ácido siálico a través de la enzima que controla la velocidad GNE/MNK, que lleva a cabo las dos primeras etapas de esta secuencia: 1) epimerización de la unidad estructural glucosamina a manosamina con liberación de UDP, y 2) fosforilación de la N-acetilmanosamina. Las mutaciones que causan HIBM se producen en las regiones que codifican ya sea el dominio de epimerasa (GNE) o el dominio de quinasa (MNK). Se han reportado casi veinte mutaciones GNE en pacientes con HIBM de diferentes orígenes étnicos con efectos fundadores entre los judíos iraníes y los japoneses. Broccolini et al., Hum. Mutat. 23:632 (2004). La mayoría son mutaciones sin sentido y dan como resultado una disminución de la actividad de las enzimas GNE y una subproducción de ácido siálico. Sparks et al., Glycobiology 15(11):1102-10 (2005); Penner et al., Biochemistry 45:2968-2977 (2006).

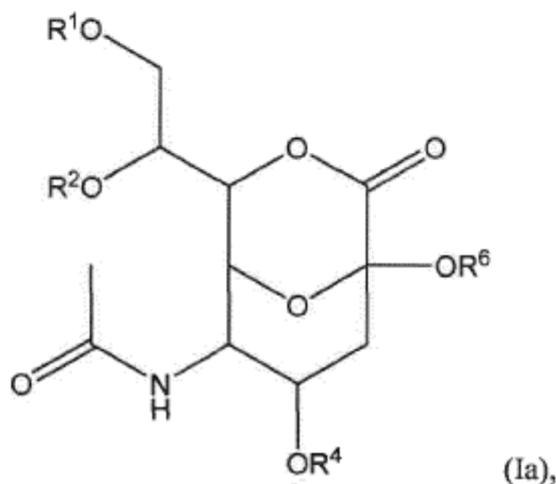
20 Los investigadores han investigado el uso de ácido siálico en la terapia de reemplazo de sustrato para tratar trastornos por deficiencia de ácido siálico y han logrado algunos resultados prometedores en los estudios preliminares.

25 El documento WO-A-2010/131712 describe un agente farmacéutico terapéutico para enfermedades asociadas con la disminución de la función de la proteína GNE, una composición alimenticia y un aditivo alimentario. Colombo R. et al. describen, en CHEM. COMMUN., (2008), páginas 5517-5519, "The first synthesis of N-acetylneuraminic acid 1,7-lactone". Shingo Sato et al. describen, en CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, (1988), vol. 36, no. 12, página 4678, "Studies on Sialic Acids.XIV. Lactone Derivatives of N-Acetylneuraminic Acid". Horn et al. describen, en CARBOHYDRATE RESEARCH, (2008), vol. 343, no. 5, páginas 936 - 940, "Investigation into an efficient synthesis of 2,3-dehydro-N-acetyl neuraminic acid leads to three decarboxylated sialic acid dimers".

Sumario de la invención

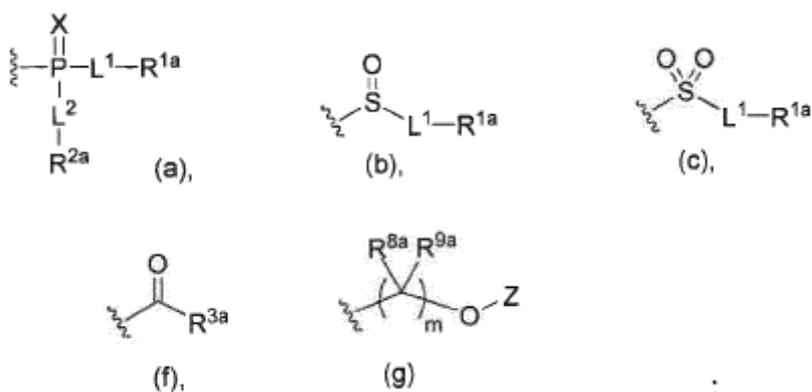
30 La presente invención proporciona nuevos análogos de ácido siálico útiles para tratar cualquier trastorno por deficiencia de ácido siálico. También se describen métodos de tratamiento y prevención de deficiencias de ácido siálico usando los compuestos actuales y las composiciones farmacéuticas o formulaciones de los mismos.

En una realización, la presente solicitud proporciona un compuesto según la reivindicación 1 que tiene la fórmula estructural (Ia):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

R², R⁴ y R⁶ son independientemente hidrógeno o una unidad estructural seleccionada de la fórmula estructural (a), (b), (c), (f) y (g):



5

R¹ es hidrógeno o fórmula estructural (f);

X es oxígeno o azufre;

L¹ y L² son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o -NR^{10a}-;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

10 R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -X^a-C(O)-O-R^{11a}, o -X^a-O-C(O)-O-R^{11a};

X^a es alquileno opcionalmente sustituido;

15 cada R^{11a} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R^{3a}, junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, forma un grupo mono-peptidilo o di-peptidilo;

cada R^{8a} y R^{9a} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

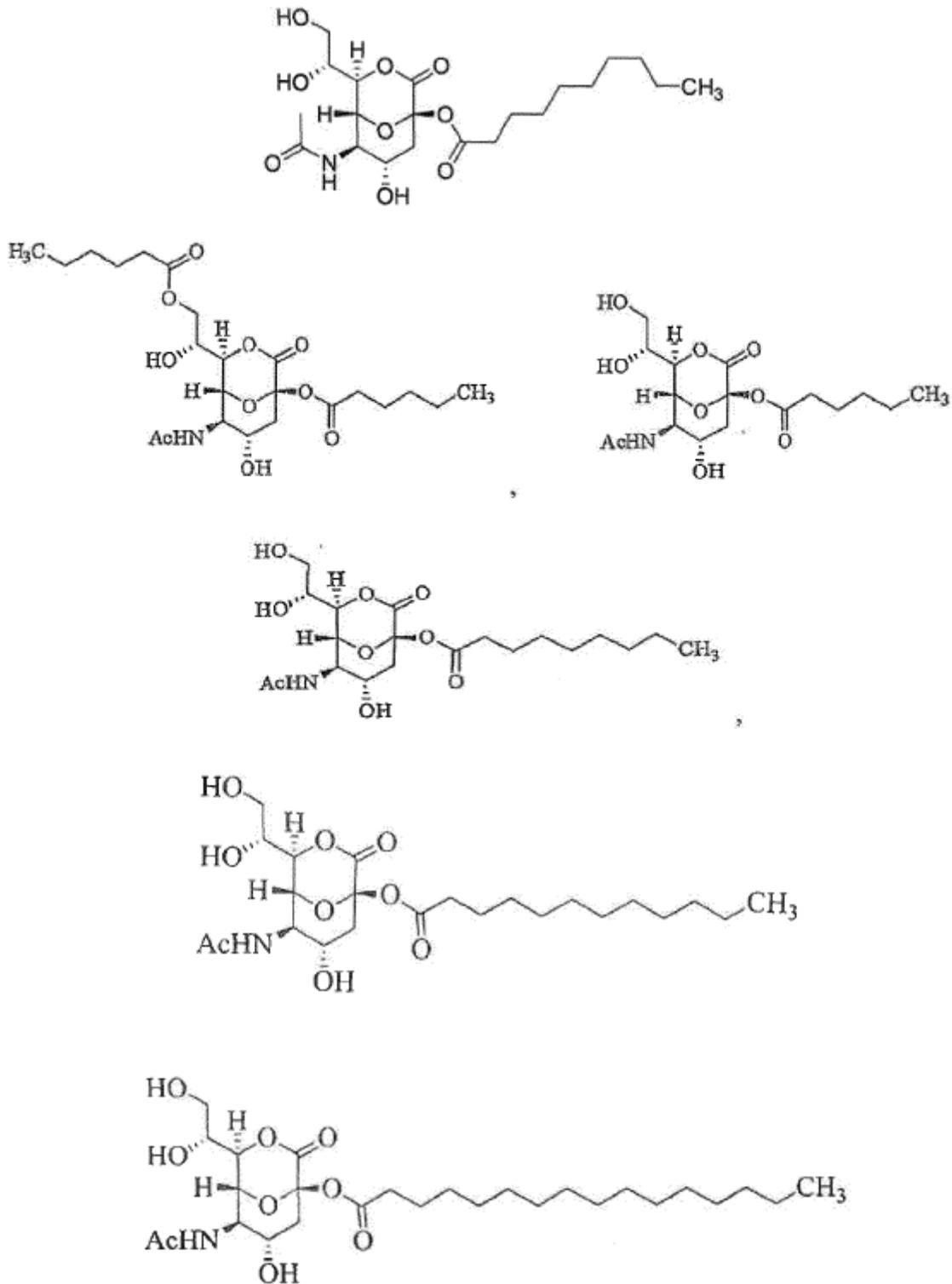
m es 1 o 2;

20 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un grupo amida, un grupo lactama, un grupo éster, un grupo lactona, un grupo urea, un grupo urea cíclico, un grupo carbonato, un grupo carbonato cíclico, un grupo carbamato, un grupo carbamato cíclico, o una unidad estructural seleccionada de (a), (b), (c) y (f);

en la que, cuando R¹ es hidrógeno, R² y R⁴ son hidrógeno y R⁶ es la fórmula estructural (f).

Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y

5

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica según la reivindicación 11 que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede ser tal que la liberación del compuesto sea durante un período de aproximadamente cuatro horas o más.

10

La composición farmacéutica puede ser tal que el efecto farmacológico del compuesto dura aproximadamente cuatro horas o más tras la administración de la composición.

La composición farmacéutica puede ser tal que la composición, tras la administración, proporcione una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto durante aproximadamente 4 horas o más.

5 Las características preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

En este documento también se describe un método de tratamiento de una deficiencia de ácido siálico en un paciente que lo necesita que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 También se describe en este documento un método de tratamiento de una deficiencia de ácido siálico en un paciente que lo necesita que comprende administrar un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que tras la administración, el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona continuamente una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido siálico durante aproximadamente 4 horas a aproximadamente 24 horas.

Breve descripción del dibujo.

15 La figura 1 muestra la ruta biosintética del ácido siálico en sus ubicaciones subcelulares.

Las figuras 2A-2C son gráficos que demuestran los datos de un estudio farmacocinético cruzado de PO de dosis única de ácido siálico y el compuesto 1 en monos cynomolgus.

Las figuras 3A-3D muestran datos farmacocinéticos obtenidos después de la administración oral de dosis única de diversos compuestos de la presente invención a ratas Sprague Dawley macho.

20 Las figuras 4A-4D muestran datos farmacocinéticos obtenidos después de la administración oral de dosis única de diversos compuestos de la presente invención a ratas macho Sprague Dawley.

Descripciones detalladas de la invención.

25 Se expondrán diversas realizaciones y ventajas de la presente invención en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción, o se pueden aprender mediante la práctica de la invención. Se debe entender que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son solo de ejemplo y explicativas y no son restrictivas de la invención como se describe.

Definiciones

30 Los términos "un" y "una" no indican una limitación de cantidad, sino que indican la presencia de al menos uno de los elementos referenciados. El término "o" o "y/o" se usa como una palabra de función para indicar que dos palabras o expresiones se deben tomar juntas o individualmente. Los términos "que comprende", "que tiene", "que incluye" y "que contiene" se deben interpretar como términos abiertos (esto es, que significa "que incluye, pero no se limita a"). Los puntos finales de todos los intervalos dirigidos al mismo componente o propiedad son inclusivos e independientemente combinables.

35 La referencia a "aproximadamente" un valor o parámetro en este documento incluye (y describe) variaciones que se dirigen a ese valor o parámetro per se. Por ejemplo, la descripción que se refiere a "aproximadamente X" incluye la descripción de "X".

40 El término "presente (s) compuesto (s)" o "compuesto (s) de la presente invención" se refiere a compuestos abarcados por fórmulas estructurales descritas en este documento e incluye cualquier subgénero y compuestos específicos dentro de estas fórmulas cuya estructura se describe en este documento. Los compuestos se pueden identificar ya sea por su estructura química y/o nombre químico. Cuando la estructura química y el nombre químico entran en conflicto, la estructura química determina la identidad del compuesto. Los compuestos descritos en este documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (esto es, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. De acuerdo con lo anterior, las estructuras químicas representadas en este documento abarcan todos los enantiómeros y
45 estereoisómeros posibles de los compuestos ilustrados, incluida la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geométricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros componentes usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas para los expertos. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautómeras que incluyen la forma enol, la forma ceto y sus mezclas. De acuerdo con lo anterior, las estructuras químicas representadas en este documento abarcan
50 todas las formas tautoméricas posibles de los compuestos ilustrados. Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los

compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas y como N-óxidos. En general, los compuestos pueden ser hidratados, solvatados o N-óxidos. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en este documento y están destinados a estar dentro del alcance de la presente invención. Además, se debe entender, cuando se ilustran las estructuras parciales de los compuestos, que los paréntesis indican el punto de unión de la estructura parcial al resto de la molécula. El término "tautómero", como se usa en este documento, se refiere a isómeros que cambian entre sí con gran facilidad para que puedan existir juntos en equilibrio.

"Alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico o de cadena lineal, ramificada saturado derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano original. El término "alquilo" incluye "cicloalquilo" como se define a continuación en este documento. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, metilo; etilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.; y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende desde 1 a 20 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{20}$). En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende desde 1 a 10 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende desde 1 a 6 átomos de carbono (alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$). El alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ también se conoce como "alquilo inferior".

Se observa que cuando un grupo alquilo se conecta adicionalmente a otro átomo, se convierte en un grupo "alquileno". En otras palabras, el término "alquileno" se refiere a un alquilo divalente. Por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ es un etilo, mientras que $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ es un etileno. Es decir, "Alquileno", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico derivado de la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un solo átomo de carbono o dos carbonos diferentes. átomos de un alcano, alqueno o alquino original. El término "alquileno" incluye "cicloalquileno" como se define a continuación en este documento. El término "alquileno" está destinado específicamente a incluir grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen enlaces carbono-carbono exclusivamente únicos, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, grupos que tienen uno o más enlaces carbono-carbono triples enlaces y grupos que tienen mezclas de enlaces carbono-carbono simples, dobles y triples. En algunas realizaciones, un grupo alquileno comprende desde 1 a 20 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_{20}$). En otras realizaciones, un grupo alquileno comprende desde 1 a 10 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_{10}$). En otras realizaciones más, un grupo alquileno comprende desde 1 a 6 átomos de carbono (alquileno $\text{C}_1\text{-C}_6$).

"Alquenilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico o de cadena lineal ramificada insaturada que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno desde un solo átomo de carbono de un alqueno original. El término "alquenilo" incluye "cicloalquenilo" como se define a continuación en este documento. El grupo puede estar en la conformación ya sea cis o trans aproximadamente el (los) doble (s) enlace (s). Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tal como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.; y similares.

"Alquinilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico o de cadena lineal o ramificada insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado de la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no se limitan a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.; y similares.

"Alcoxi", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical de la fórmula $-\text{O-R}^{199}$, donde R^{199} es alquilo o alquilo sustituido como se define en este documento.

"Acilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{200}$, donde R^{200} es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido como se define en este documento. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo y similares.

"Arilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo hidrocarburo aromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático original, como se define en este documento. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenafileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno y similares. En algunas realizaciones, un grupo arilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{20}$). En otras realizaciones, un grupo arilo comprende desde 6 a 15 átomos de carbono (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{15}$). En otras realizaciones más, un grupo arilo comprende de 6 a 15 átomos de carbono (arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$).

"Aralalquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo arilo como, como se define en este documento. Es decir, el arilaquilo también se puede considerar como un alquilo sustituido por arilo. Los grupos arilalquilo típicos incluyen, pero no se limitan a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo y similares. Cuando se pretenden unidades estructurales alquilo específicas, se usa la nomenclatura arilalcanilo, arilalqueno y/o arilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, la unidad estructural alcanilo, alqueno o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_{10}) y la unidad estructural arilo es arilo (C_6-C_{20}). En otras realizaciones, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, la unidad estructural alcanilo, alqueno o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_8) y la unidad estructural arilo es arilo (C_6-C_{12}). En otras realizaciones más, un grupo arilalquilo es arilalquilo (C_6-C_{15}), por ejemplo, la unidad estructural alcanilo, alqueno o alquinilo del grupo arilalquilo es alquilo (C_1-C_5) y la unidad estructural arilo es arilo (C_6-C_{10}).

"Carbocíclico" o "Carbociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical hidrocarburo monovalente cíclico saturado o parcialmente saturado, pero no aromático, que incluye cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquinilo como se define en este documento. Los grupos carbociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano y similares. En algunas realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende desde 3 a 10 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_{10}). En otras realizaciones, el grupo cicloalquilo comprende de 3 a 7 átomos en el anillo (cicloalquilo C_3-C_7). El carbociclilo puede estar sustituido adicionalmente por uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del cicloalquilo mediante un enlace monovalente o multivalente.

"Heteroalquilo", por sí mismos o como parte de otros sustituyentes, se refiere a grupos alquilo, en los que uno o más de los átomos de carbono, cada uno, independientemente uno del otro, se reemplazan con el mismo o diferentes heteroátomos o grupos heteroatómicos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos típicos que pueden reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, -O-, -S-, -N-, -Si-, -NH-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)NH-, -S(O)₂NH- y similares y combinaciones de los mismos. Los heteroátomos o grupos heteroatómicos se pueden colocar en cualquier posición interior del grupo alquilo. Los grupos heteroatómicos típicos que se pueden incluir en estos grupos incluyen, pero no se limitan a, O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR²⁰¹R²⁰²-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR²⁰³R²⁰⁴-, -PR²⁰⁵-, -P(O)₂-, -POR²⁰⁶-, -O-P(O)₂-, -SO-, -SO₂-, -SnR²⁰⁷R²⁰⁸- y similares, donde R²⁰¹, R²⁰², R²⁰³, R²⁰⁴, R²⁰⁵, R²⁰⁶, R²⁰⁷ y R²⁰⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heterocíclico" o "Heterociclilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical carbocíclico en el que uno o más átomos de carbono se reemplazan independientemente con el mismo o diferente heteroátomo. El heterociclilo puede estar sustituido adicionalmente por uno o más heteroátomos que incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S y Si, que se unen a los átomos de carbono del heterociclilo mediante un enlace monovalente o multivalente. Los heteroátomos típicos para reemplazar el (los) átomo (s) de carbono incluyen, pero no se limitan a, N, P, O, S, Si, etc. Los grupos heterociclilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de epóxidos, azirinas, tiranos, imidazolidina, morfolina, piperazina, piperidina, pirazolidina, pirrolidona, quinuclidina y similares. En algunas realizaciones, el grupo heterociclilo comprende desde 3 a 10 átomos en el anillo (heterociclilo de 3-10 miembros). En otras realizaciones, el grupo heterociclilo comprende desde 5 a 7 átomos en el anillo (heterociclilo de 5-7 miembros). Un grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido en un heteroátomo, por ejemplo, un átomo de nitrógeno, con un grupo alquilo (C_1-C_6). Como ejemplos específicos, N-metil-imidazolidinilo, N-metil-morfolinilo, N-metil-piperazinilo, N-metil-piperidinilo, N-metil-pirazolidinilo y N-metil-pirrolidinilo se incluyen dentro de la definición de "heterociclilo". Un grupo heterociclilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo o un heteroátomo del anillo.

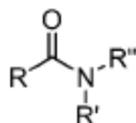
"Halo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical -F, -Cl, -Br o -I.

"Heteroarilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de un sistema de anillo heteroaromático original, como se define en este documento. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, β -carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromo, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno y similares. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo comprende desde 5 a 20 átomos en el anillo (heteroarilo de 5-20 miembros). En otras realizaciones, el grupo heteroarilo comprende desde 5 a 10 átomos en el anillo (heteroarilo de 5 a 10 miembros). Los grupos heteroarilo de ejemplo incluyen los derivados de furano, tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, bencimidazol, indol, piridina, pirazol, quinolina, imidazol, oxazol, isoxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , se reemplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden unidades estructurales alquilo específicas, se usa la

- 5 nomenclatura heteroarilalcano, heteroarilaqueno y/o heteroarilalquino. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-21 miembros, por ejemplo, la unidad estructural alcanilo, alqueno o alquino del heteroarilalquilo es alquilo (C₁-C₆) y la unidad estructural heteroarilo es un heteroarilo de 5-15 miembros. En otras realizaciones, el heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-13 miembros, por ejemplo, la unidad estructural alcanilo, alqueno o alquino es alquilo (C₁-C₃) y la unidad estructural heteroarilo es un heteroarilo de 5-10 miembros.

Una "amida" se refiere a un compuesto orgánico que contiene el grupo funcional que consiste en un grupo carbonilo unido a un átomo de nitrógeno. Por ejemplo, un grupo amida se puede representar mediante la siguiente fórmula estructural:

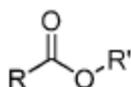


- 10 R es una unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido;

R' y R'' son independientemente hidrógeno o unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Un grupo "lactama" es una amida cíclica. Es decir, una lactama es una amida con la fórmula estructural anterior donde R y R' o R y R'', tomados junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido.

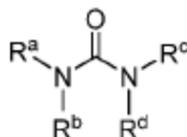
- 15 Un "éster" se refiere a un compuesto orgánico derivado por reacción/condensación de un oxoácido con un compuesto hidroxilo. Por ejemplo, un grupo amida se puede representar mediante la siguiente fórmula estructural:



R y R' son independientemente hidrógeno o unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido.

- 20 Un grupo "lactona" es un éster cíclico. Es decir, una lactona es un éster con la fórmula estructural anterior donde R y R', tomados junto con los átomos de carbono y oxígeno a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido que puede ser saturado, insaturado o aromático.

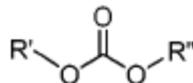
Una "urea" o "carbamida" se refiere a un compuesto orgánico que tiene la siguiente fórmula estructural:



R^a, R^b, R^c y R^d son independientemente hidrógeno o una unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido.

- 25 Una urea cíclica es una urea con la fórmula estructural anterior donde dos cualquiera de R^a, R^b, R^c y R^d, tomados junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido que puede ser saturado, insaturado o aromático.

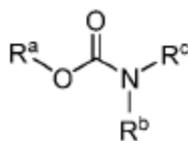
Un "carbonato" se refiere a un compuesto orgánico que tiene la siguiente fórmula estructural:



- 30 R' y R'' son independientemente hidrógeno o unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Un carbonato cíclico es un carbonato con la fórmula estructural anterior donde R' y R'', tomados junto con los átomos de carbono y oxígeno a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido que puede ser saturado, insaturado o aromático.

Un "carbamato" se refiere a un compuesto orgánico que tiene la siguiente fórmula estructural:



R^a, R^b y R^c son independientemente hidrógeno o una unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido.

Un carbamato cíclico es un carbamato con la fórmula estructural anterior donde dos cualquiera de R^a y R^b, o R^a y R^c, tomados junto con los átomos de carbono y nitrógeno/oxígeno a los que están unidos, forman un grupo cíclico opcionalmente sustituido que puede ser saturado, insaturado o aromático.

"Hidrocarburo" se refiere a un compuesto orgánico que consiste en hidrógeno y carbono. Los hidrocarburos pueden ser lineales, ramificados o cíclicos; e incluyen arenos, alcanos, alquenos, cicloalcanos, alquinos, etc. El término "hidrocarburo sustituido" se refiere a un hidrocarburo donde un átomo de carbono o hidrógeno se reemplaza por un átomo que no es carbono o hidrógeno. Los hidrocarburos sustituidos incluyen arenos sustituidos, alcanos sustituidos, heteroalcanos, alquenos sustituidos, heteroalquenos, cicloalcanos sustituidos, heterocicloalcanos, alquinos sustituidos, etc.

"Profármaco" se refiere a un derivado inactivo de un agente terapéuticamente activo que se convertirá en el agente activo *in vivo*. Es decir, un profármaco es un precursor de un fármaco.

"Grupo protector" se refiere a una agrupación de átomos que cuando se une a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Se pueden encontrar ejemplos de grupos protectores en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry", (Wiley, 2nd ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods", Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero no se limitan a, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo ("CBZ"), *tert*-butoxicarbonilo ("Boc"), trimetilsililo ("TMS"), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo ("SES"), grupos tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo ("Fmoc"), nitro-veratriloxicarbonilo ("NVOC") y similares. Los grupos protectores de hidroxilo representativos incluyen, pero no se limitan a, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tal como bencilo y tritiléteres, así como alquiléteres, tetrahidropiraniéteres, trialkilsililéteres y aliléteres.

"Sal" se refiere a una sal de un compuesto, que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina y similares.

"Solvato" significa un compuesto formado por solvatación (la combinación de moléculas de disolvente con moléculas o iones del soluto), o un agregado que consiste en un ion o molécula de soluto, esto es, un compuesto de la presente invención, con una o más moléculas disolventes. Cuando el agua es el disolvente, el solvato correspondiente es "hidrato".

Por "farmacéuticamente aceptable" se entiende un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, esto es, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar ningún efecto biológico indeseable significativo o interactuar de manera perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un portador o excipiente farmacéutico, se da a entender que el portador o el excipiente ha cumplido con los estándares requeridos de pruebas toxicológicas y de fabricación o que está incluido en la guía de ingredientes inactivos preparada por the U.S. Food and Drug administration.

"N-óxido", también conocido como óxido de amina o amina-N-óxido, significa un compuesto que se deriva de un compuesto de la presente invención a través de la oxidación de un grupo amina del compuesto de la presente invención. Un N-óxido contiene por lo general el grupo funcional R₃N⁺-O⁻ (a veces escrito como R₃N=O o R₃N → O).

"Sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o radical específico, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o radical especificado se reemplazan cada uno, independientemente uno del otro, con el mismo o diferente (s) sustituyente (s). Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono saturados en el grupo o radical

especificado incluyen, pero no se limitan a $-R^a$, halo, $-O-$, $=O$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $=S$, $-NR^cR^c$, $=NR^b$, $=N-OR^b$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2NR^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)R^b$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a se selecciona del grupo que consiste en alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo; cada R^b es independientemente hidrógeno o R^a ; y cada R^c es independientemente R^b o, alternativamente, los dos R^c se pueden tomar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un cicloheteroalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Como ejemplos específicos, $-NR^cR^c$ pretende incluir $-NH_2$, $-NH$ -alquilo, N-pirrolidinilo y N-morfolinilo. Como otro ejemplo específico, un alquilo sustituido debe incluir: alquilenio-O-alquilo, -alquilenio-heteroarilo, -alquilenio-cicloheteroalquilo, -alquilenio- $C(O)OR^b$, -alquilenio- $C(O)NR^bR^b$ y $-CH_2-CH_2-C(O)-CH_3$. El uno o más grupos sustituyentes, tomados junto con los átomos a los que están unidos, pueden formar un anillo cíclico que incluye cicloalquilo y cicloheteroalquilo.

De manera similar, los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de carbono insaturados en el grupo o radical especificado incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, halo, $-O-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)OR^b$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se definieron previamente.

Los grupos sustituyentes útiles para sustituir átomos de nitrógeno en grupos heteroalquilo y cicloheteroalquilo incluyen, pero no se limitan a, $-R^a$, halo, $-O-$, $-OR^b$, $-SR^b$, $-S-$, $-NR^cR^c$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^b$, $-S(O)_2O-$, $-S(O)_2OR^b$, $-OS(O)_2R^b$, $-OS(O)_2O-$, $-OS(O)_2OR^b$, $-P(O)(O)_2$, $-P(O)(OR^b)(O-)$, $-P(O)(OR^b)(OR^b)$, $-C(O)R^b$, $-C(S)R^b$, $-C(NR^b)R^b$, $-C(O)O-$, $-C(O)OR^b$, $-C(S)OR^b$, $-C(O)NR^cR^c$, $-C(NR^b)NR^cR^c$, $-OC(O)R^b$, $-OC(S)OR^b$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)OR^b$, $-OC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)R^b$, $-NR^bC(S)R^b$, $-NR^bC(O)O-$, $-NR^bC(O)OR^b$, $-NR^bC(S)OR^b$, $-NR^bC(O)NR^cR^c$, $-NR^bC(NR^b)R^b$ y $-NR^bC(NR^b)NR^cR^c$, donde R^a , R^b y R^c son como se definieron previamente.

Los grupos sustituyentes de las listas anteriores útiles para sustituir otros grupos o átomos especificados serán evidentes para los expertos en la técnica.

El término "sustituido" prevé específicamente y permite una o más sustituciones que son comunes en la técnica. Sin embargo, los expertos en la técnica entienden que los sustituyentes se deben seleccionar de manera que no afecten negativamente a las características útiles del compuesto o interfieran negativamente con su función. Los sustituyentes apropiados pueden incluir, por ejemplo, grupos halógeno, grupos perfluoroalquilo, grupos perfluoroalcoxi, grupos alquilo, grupos alquenilo, grupos alquinilo, grupos alquinox, grupos oxo, grupos mercapto, grupos alquiltio, grupos alcoxi, grupos arilo o heteroarilo, grupos ariloxi o heteroariloxi, grupos arilalquilo o heteroarilalquilo, grupos arilalcoxi o heteroarilalcoxi, grupos amino, grupos alquilo y dialquilamino, grupos carbamoilo, grupos alquilcarbonilo, grupos carboxilo, grupos alcocarbonilo, grupos alquilaminocarbonilo, grupos dialquilaminocarbonilo, grupos arilcarbonilo, grupos ariloxicarbonilo, grupos alquilsulfonilo, grupos arilsulfonilo, grupos cicloalquilo, grupos ciano, grupos alquiltio C_1-C_6 , grupos ariltio, grupos nitro, grupos ceto, grupos acilo, grupos boronato o boronilo, grupos fosfato o fosfonilo, grupos sulfamilo, grupos sulfonilo, grupos sulfinilo, y combinaciones de los mismos. En el caso de combinaciones sustituidas, tales como "arilalquilo sustituido", ya sea el grupo arilo o el grupo alquilo pueden estar sustituidos, o tanto los grupos arilo y alquilo pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes. Adicionalmente, en algunos casos, los sustituyentes apropiados se pueden combinar para formar uno o más anillos como se conoce para los expertos en la técnica.

El término "opcionalmente sustituido" denota la presencia o ausencia del grupo sustituyente. Por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido incluye tanto alquilo no sustituido como alquilo sustituido. Los sustituyentes usados para sustituir un grupo específico se pueden sustituir adicionalmente, por lo general con uno o más de los mismos o diferentes grupos seleccionados de los diversos grupos especificados anteriormente.

"Portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto.

El término "aminoácido" se refiere a un compuesto orgánico que contiene un grupo amino (NH_2), un grupo de ácido carboxílico ($COOH$) y cualquiera de diversos grupos secundarios. Por ejemplo, los veintidós aminoácidos que se incorporan naturalmente a los polipéptidos (también conocidos como aminoácidos naturales o aminoácidos de origen natural) tienen la fórmula estructural $NH_2CHRCOOH$, en la que R es una unidad estructural que incluye hidrógeno, unidad estructural hidrocarburo opcionalmente sustituido, etc. Es comúnmente conocido que ciertos aminoácidos tienen dos estereoisómeros designados como aminoácidos L y D. Los aminoácidos como se mencionan en este documento incluyen isómero L, isómero D o una mezcla de los mismos. Adicionalmente, cualquiera de los aminoácidos L, D o mixtos puede contener adicionalmente centro(s) estereoisoméricos adicionales en sus estructuras.

El término "grupo peptídico", como se usa en este documento, denota una unidad estructural orgánico derivado de uno o más aminoácido(s) mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del grupo NH_2 y/u OH del aminoácido (s).

Cuando el grupo peptídico se deriva de un solo aminoácido, es un grupo mono-peptídico. Cuando el grupo peptídico se deriva de una molécula de múltiples aminoácidos, es un grupo multi-peptídico, por ejemplo, di-peptídico o tri-peptídico. Los aminoácidos en un grupo multi-peptídico están unidos entre sí a través de enlace (s) amida.

5 Por "liberación inmediata" o "liberación instantánea", se entiende una liberación convencional o no modificada en la que se libera más de o igual a aproximadamente el 75% del agente activo dentro de las dos horas posteriores a la administración, específicamente dentro de una hora de administración.

10 Por "liberación sostenida", se entiende una forma de dosificación en la que la liberación del agente activo se controla o modifica durante un período de tiempo. Sostenido puede significar, por ejemplo, liberación prolongada, controlada, retrasada, temporizada o pulsada en un momento determinado. Alternativamente, controlado puede significar que la liberación del agente activo se prolonga más de lo que sería en una forma de dosificación de liberación inmediata, por ejemplo, al menos durante varias horas.

15 Por "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende la cantidad del compuesto actual que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, tal como una relacionada con la deficiencia de ácido siálico, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del agente activo, la enfermedad y su gravedad, y la edad, el peso y otras condiciones del paciente que se va a tratar.

20 Los términos "tratar" y "tratamiento", como se usan en este documento, se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen resultados clínicos. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: disminución de la gravedad y/o frecuencia de uno o más síntomas resultantes de la enfermedad, disminución de la extensión de la enfermedad, estabilización de la enfermedad (por ejemplo, prevenir o retrasar el empeoramiento de la enfermedad), retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, mejorar el estado de la enfermedad, aumentar la producción de ácido siálico, el precursor de la sialilación, ácido CMP-siálico (por ejemplo, aumentar la producción intracelular de ácido siálico) y restablecer el nivel de sialilación en el músculo y otras proteínas, disminuyendo la dosis de uno o más fármacos necesarios para tratar la enfermedad y/o aumentando la calidad de vida. "Tratar" a un paciente con un compuesto o composición descritos en este documento incluye el manejo de un individuo para inhibir o causar la regresión de una enfermedad o afección.

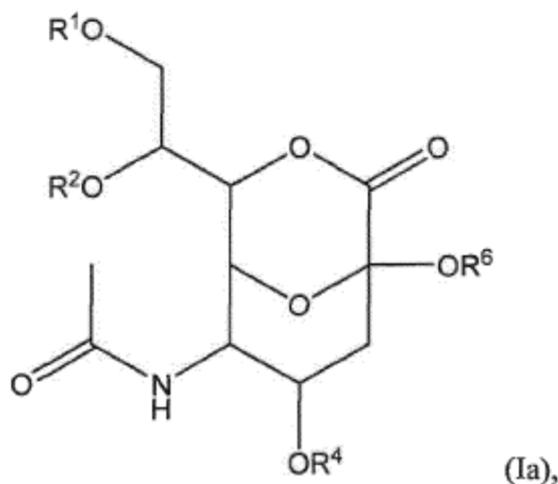
30 "Profilaxis" o "tratamiento profiláctico" o "tratamiento preventivo" se refiere a la prevención de la aparición de síntomas y/o su causa subyacente, por ejemplo, la prevención de una enfermedad o afección en un paciente susceptible de desarrollar una enfermedad o afección (por ejemplo, con un riesgo mayor, como resultado de una predisposición genética, factores ambientales, enfermedades o trastornos predisponentes, o similares). La profilaxis incluye la miopatía HIBM en la cual los cambios crónicos de la enfermedad en los músculos son irreversibles y para los cuales los datos del modelo animal sugieren un beneficio del tratamiento en la profilaxis.

35 El término "paciente" se refiere a un animal, por ejemplo, un mamífero e incluye, pero no se limita a, humano, bovino, caballo, felino, canino, roedor o primate. Preferiblemente, el paciente es un humano.

Realizaciones de los compuestos

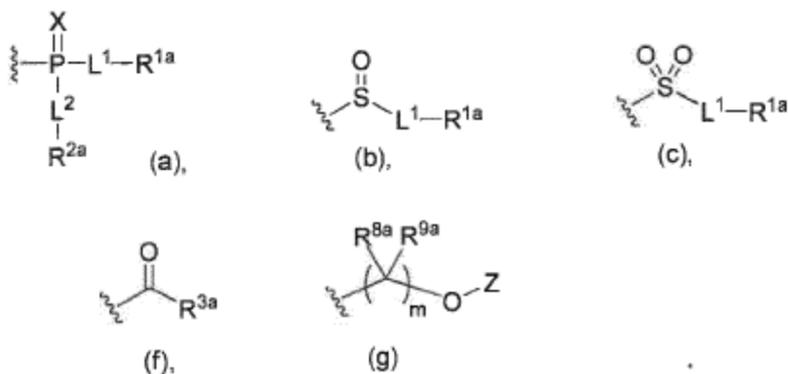
En un aspecto, la presente invención está dirigida a análogos de ácido siálico que se convierten, al menos en parte, en ácido siálico tras la administración a un paciente.

En una realización, la presente invención se dirige a un compuesto representado por una fórmula estructural (Ia):



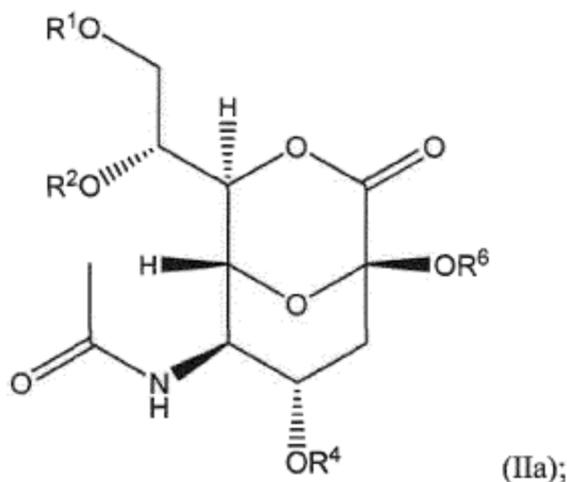
o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que:

R², R⁴ y R⁶ son independientemente hidrógeno o una unidad estructural seleccionada de la fórmula estructural (a), (b), (c), (f) y (g):



- 5 R¹ es hidrógeno o fórmula estructural (f);
 X es oxígeno o azufre;
 L¹ y L² son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o -NR^{10a}-;
 R^{10a} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;
- 10 R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -X^a-C(O)-O-R^{11a}, o -X^a-O-C(O)-O-R^{11a};
 X^a es alquileno opcionalmente sustituido;
- 15 cada R^{11a} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o heteroalquilo opcionalmente sustituido;
 R^{3a}, junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, forman un grupo mono-peptídico o di-peptídico;
 cada R^{8a} y R^{9a} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;
 m es 1 o 2;
- 20 Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un grupo amida, un grupo lactama, un grupo éster, un grupo lactona, un grupo urea, un grupo urea cíclico, un grupo carbonato, un grupo carbonato cíclico, un grupo carbamato, un grupo carbamato cíclico, o una unidad estructural seleccionada de (a), (b), (c) y (f);
 en la que, cuando R¹ es hidrógeno, R² y R⁴ son hidrógeno, y R⁶ tiene la fórmula estructural (f).

En una realización de la presente invención, la fórmula estructural (Ia) está representada por la fórmula estructural (IIa):



R¹, R², R⁴ y R⁶ son los mismos que se definieron previamente.

- 5 En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), al menos uno de R² y R⁴ es hidrógeno. En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), R² y R⁴ son hidrógeno.

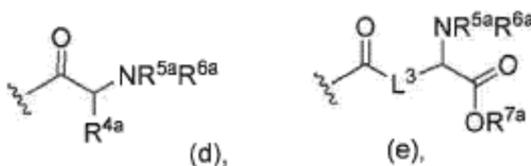
En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), R⁶ es hidrógeno.

En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), m es 1; R^{8a} es hidrógeno; y R^{9a} es hidrógeno o alquilo inferior.

En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), R¹ tiene la fórmula estructural (f); y R², R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

- 10 En una realización de fórmula estructural (Ia) o (IIa), R¹ tiene la fórmula estructural (f); y el grupo mono-peptídico o di-peptídico se deriva de un aminoácido natural, un aminoácido no natural o una combinación de los mismos. En una realización, el grupo mono-peptídico o di-peptídico de R^{3a} se deriva de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y una combinación de los mismos.
- 15

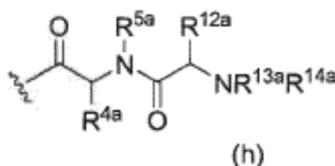
En una realización de la fórmula estructural (f), el grupo mono-peptídico se puede representar mediante una fórmula estructural (d) y (e):



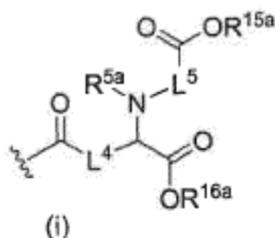
- 20 R^{4a} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, OR, NR² o SR; cada R, R^{7a}, R^{5a} y R^{6a} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o alternatively, R^{4a} y NR^{5a}R^{6a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, o R^{5a} y R^{6a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más heteroátomo (s) adicional (es) seleccionado (s) de oxígeno, nitrógeno y azufre; y L³ es alqueno opcionalmente sustituido.
- 25

- También se describe en este documento (no de acuerdo con la presente invención) un compuesto de fórmula estructural (Ia) o (IIa), en el que R¹ tiene la fórmula estructural (d) o (e); R^{4a} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, OR, NR² o SR; R, R^{7a}, R^{5a} y R^{6a} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior; L³ es alqueno C₁ a C₆ opcionalmente sustituido; y el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, N-alquilamino, N, N-dialquilamino, = O, acilo, carboxilo, éster carboxílico, amida, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y carbociclilo opcionalmente sustituido. En uno de tales compuestos, Z es hidrógeno, alquilo inferior o fórmula estructural (d) o (e). En uno de tales compuestos, R², R⁴ y R⁶ son hidrógeno.
- 30

En una realización de fórmula estructural (f), el grupo dipeptídico se puede representar por la fórmula estructural (h) o (i):



o



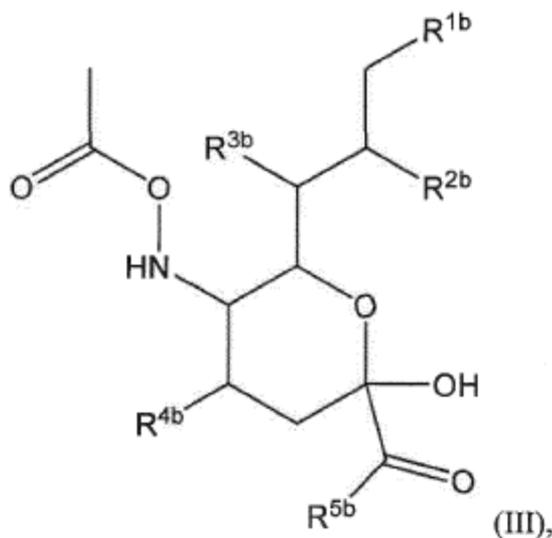
5

en la que, R^{4a} y R^{5a} son iguales a los definidos previamente; R^{12a} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, =O, OR, NR^2 , o SR; R^{13a} y R^{14a} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o alternativamente, R^{12a} y $NR^{13a}R^{14a}$, junto con el átomo de carbono al que están unidos, o R^{13a} y R^{14a} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente contiene uno o más heteroátomo (s) adicional (es) seleccionado (s) entre oxígeno, nitrógeno y azufre; R^{15a} y R^{16a} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y L^4 y L^5 son independientemente alqueno opcionalmente sustituido. En una realización, Z es hidrógeno, alquilo inferior o fórmula estructural (f). En otra realización, R^2 , R^4 y R^6 son hidrógeno.

10

15

También se describe en este documento un compuesto de fórmula (III):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en el que:

R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} , R^{4b} y R^{5b} son independientemente OH, -O-C(O)-Y, o -O-(CHR) $_n$ -O-C(O)-Y; con la condición de que al menos uno de R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} y R^{5b} no sea OH;

20

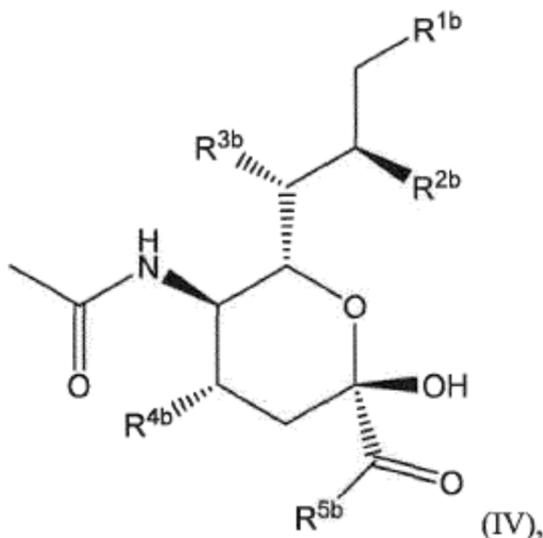
n es 1 o 2;

R^b es hidrógeno o alquilo inferior;

cada -O-C(O)-Y es independientemente una unidad estructural peptídico; y

la presencia de uno o más -OC(O)-Y en la fórmula (III) aumenta la absorción del compuesto del mismo por el transportador peptídico 1 (PepT1) en comparación con la absorción de un compuesto de fórmula (III) en la que R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} son OH.

- 5 La fórmula estructural (III) puede estar representada por la fórmula estructural (IV):



R^{1b}, R^{2b}, R^{3b}, R^{4b} y R^{5b} son los mismos que se definieron previamente.

En la fórmula estructural (III) o (IV), R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} pueden ser OH.

En la fórmula estructural (III) o (IV), R^{1b} puede ser -O-C(O)-Y y R^{5b} puede ser OH.

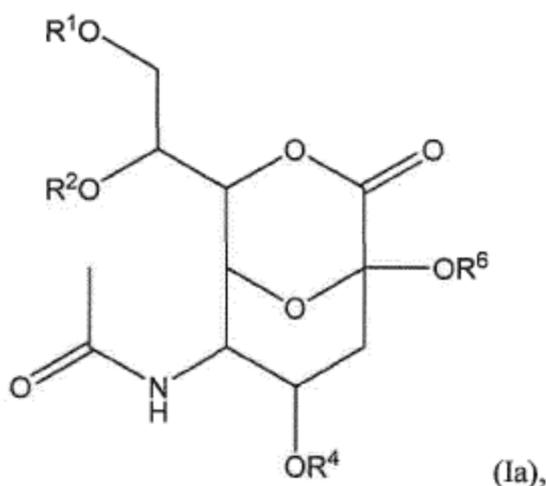
- 10 En la fórmula estructural (III) o (IV), R^{1b} puede ser -O-C(O)-Y; y R^{5b} puede ser -O-(CHR)_n-O-C(O)-Y.

En la fórmula estructural (III) o (IV), la unidad estructural peptídico puede ser una unidad estructural mono-peptídico derivada de un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. La unidad estructural mono-peptídico se puede derivar de un aminoácido
15 seleccionado del grupo que consiste en ácido aspártico, lisina, prolina y valina.

En la fórmula estructural (III) o (IV), la unidad estructural peptídico puede ser una unidad estructural di-peptídico derivada de cualquiera de los dos aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y una combinación de los mismos. La unidad estructural di-peptídico
20 se puede derivar de (1) ácido aspártico y alanina, o (2) ácido glutámico y alanina.

En la fórmula estructural (III) o (IV), n puede ser 1; y R^b puede ser hidrógeno.

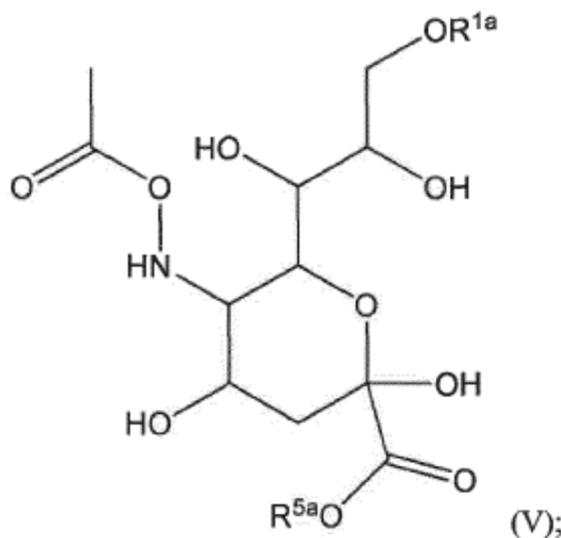
En una realización, el compuesto de la presente invención está representado por la fórmula estructural (Ia):



en la que R^1 , R^2 y R^4 son hidrógeno; R^6 tiene la fórmula estructural (f); y R^{3a} , junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, forman un grupo mono-peptidilo o dipeptidilo.

- 5 En una realización de fórmula estructural (Ia), el grupo mono-peptidilo o dipeptidilo se deriva de un aminoácido natural, un aminoácido no natural o una combinación de los mismos.

En este documento también se describe la fórmula estructural (V):

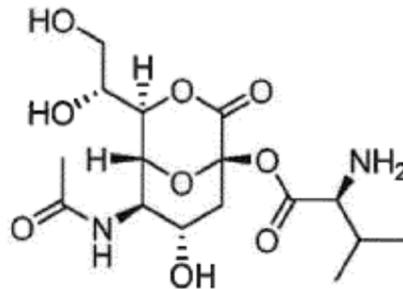


en la que R^{1a} tiene la estructura (f) y R^{3a} , junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, forman un grupo mono-peptidilo o dipeptidilo; y R^{5a} tiene la estructura (f), y R^{3a} es alquilo opcionalmente sustituido.

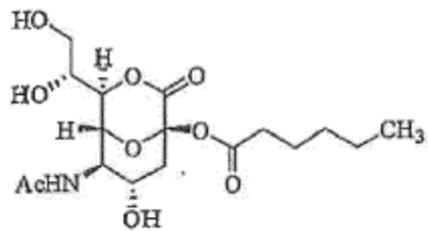
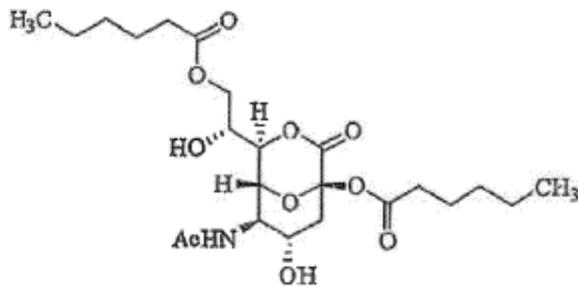
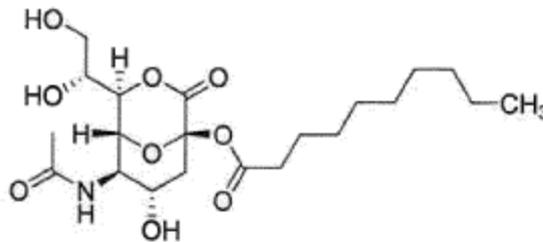
- 10 En la fórmula estructural (V), R^{3a} , junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, puede formar un grupo mono-peptidilo que se deriva de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina. El grupo mono-peptidilo se puede derivar de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en ácido aspártico, lisina, prolina y valina.
- 15 En la fórmula estructural (V), R^{3a} , junto con la unidad estructural carboxilo al que está unido, puede formar un grupo dipeptidilo que se deriva de dos aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y una combinación de los mismos. El grupo dipeptidilo se puede derivar de dos aminoácidos seleccionados de (1) ácido aspártico y alanina, o (2) ácido glutámico y alanina.
- 20 En la fórmula estructural (V), R^{1a} puede ser la fórmula estructural (f), y R^{3a} puede ser alquilo C_1 a C_6 no sustituido.

5 En la fórmula estructural (V), R^{1a} puede ser la fórmula estructural (f), y R^{3a} puede ser alquilo C₁ a C₆ sustituido con uno o más grupos seleccionados de alcoxi, hidroxilo, amino, N-alquilamino, N-dialquil amino, halo, nitro, ciano, -C(O)-R', -C(O)-NH₂, -C(O)-NHR', -C(O)-NR'R', -C(O)-OH, -C(O)-OR'; o dos sustituyentes, junto con los átomos a los que están unidos, forman un carbociclilo o heterociclilo opcionalmente sustituido que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre; en la que cada R' es independientemente un alquilo opcionalmente sustituido.

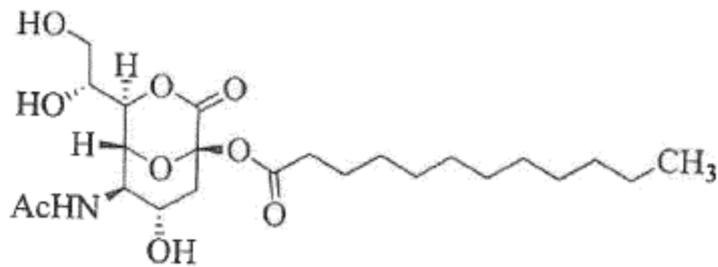
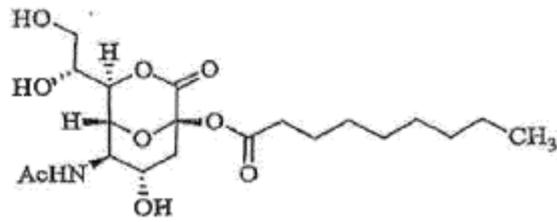
En una realización, el compuesto de la presente invención es:



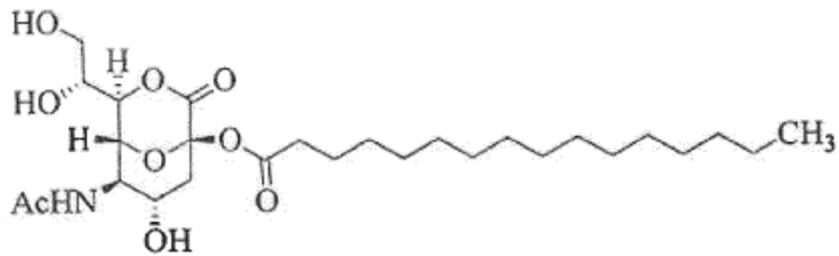
La presente invención también proporciona compuestos seleccionados del grupo que consiste en



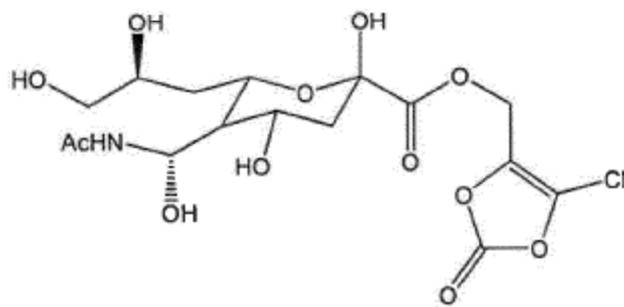
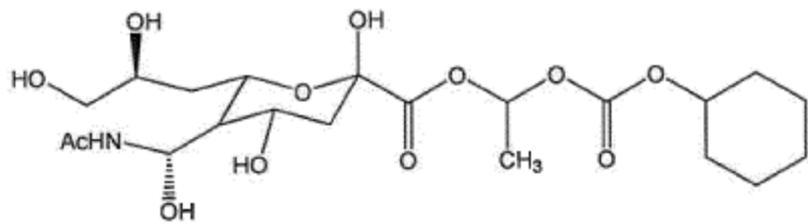
10

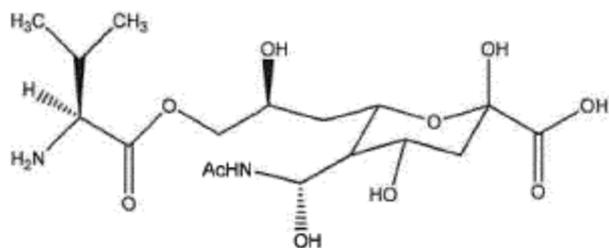
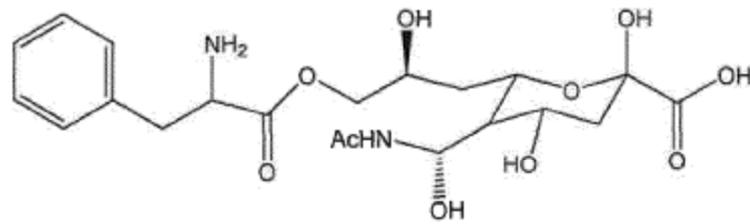
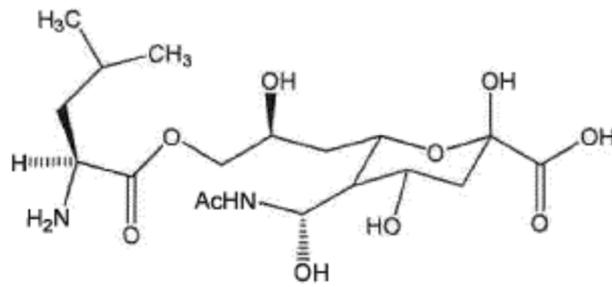
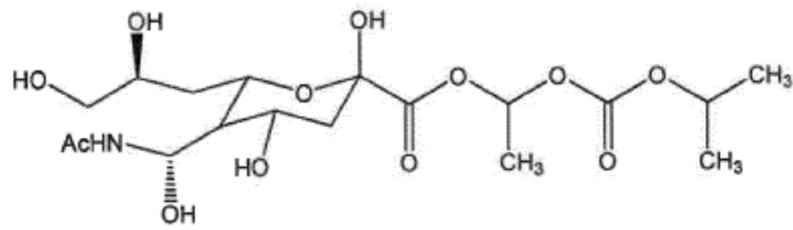
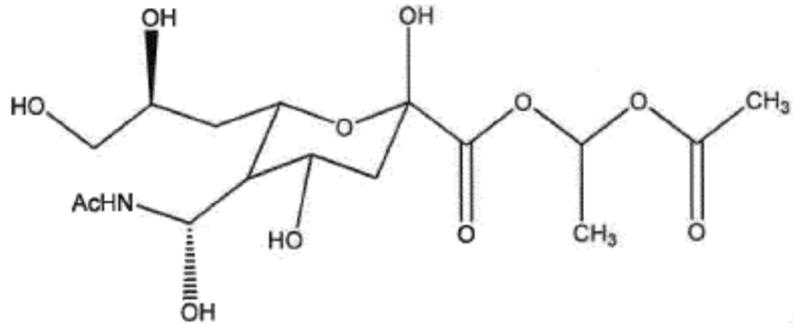


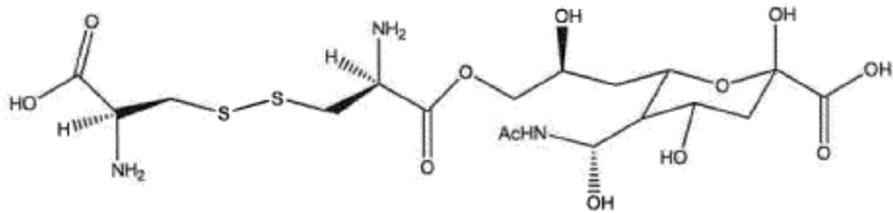
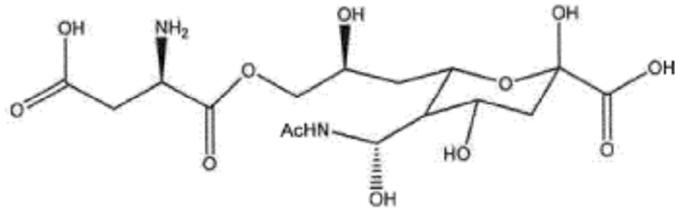
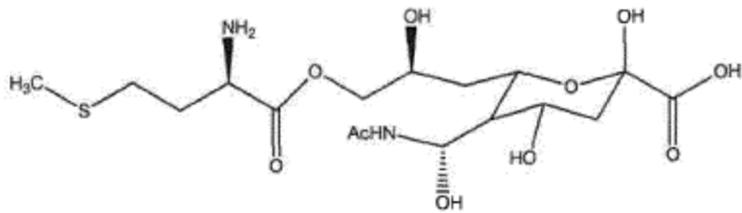
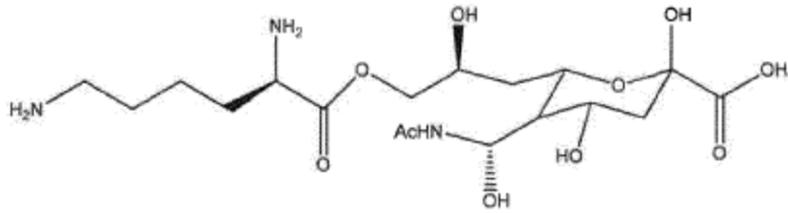
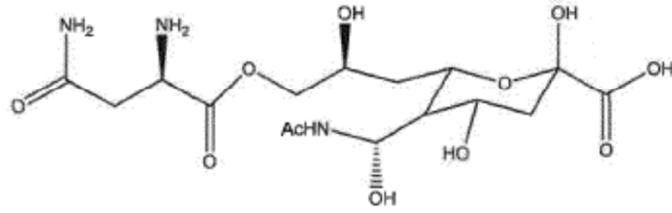
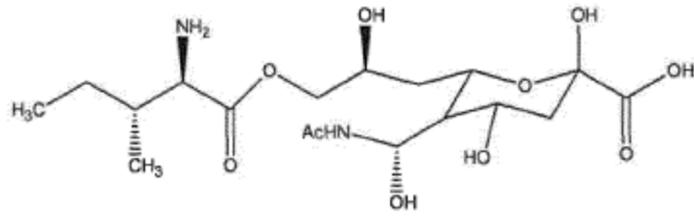
y

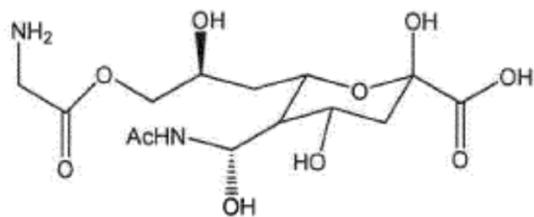
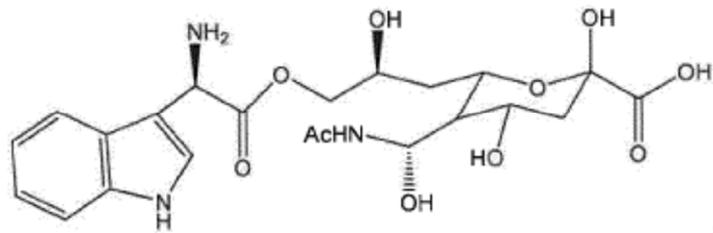
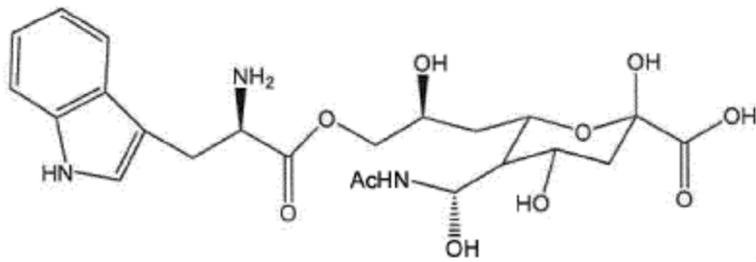
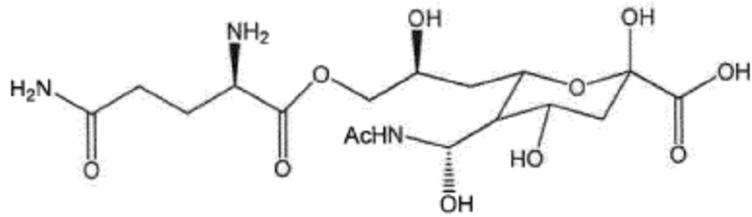
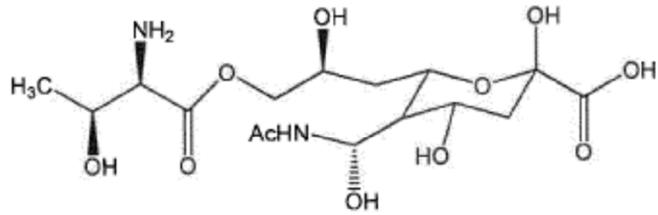
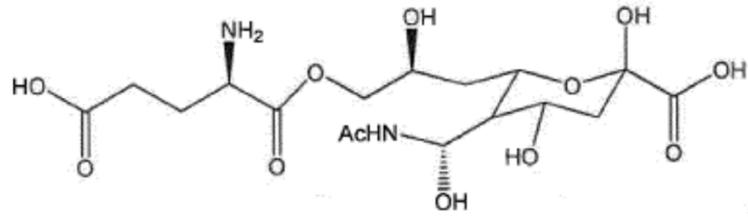


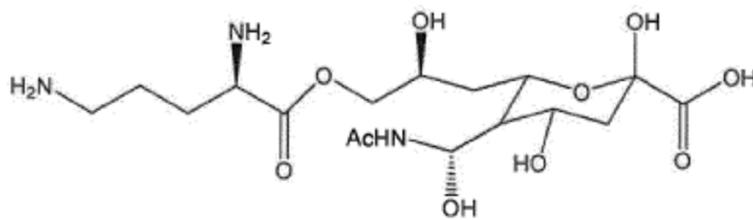
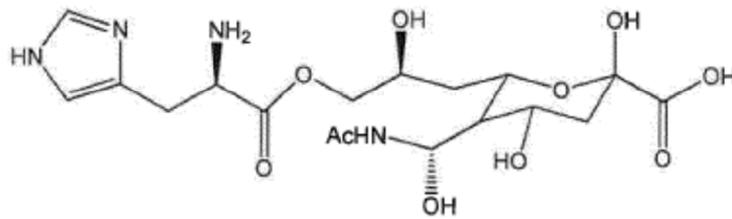
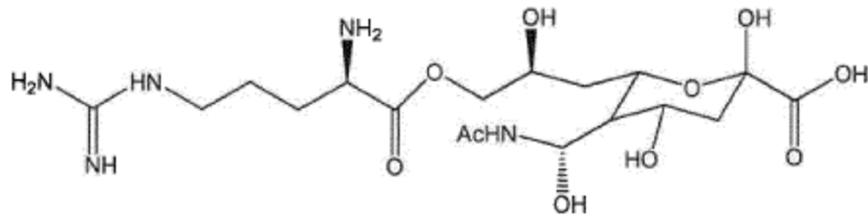
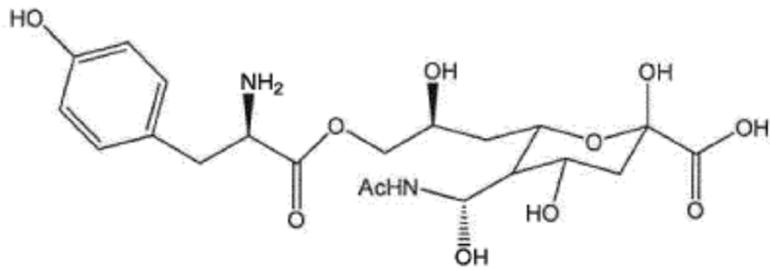
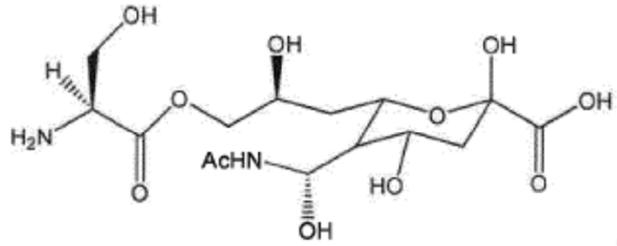
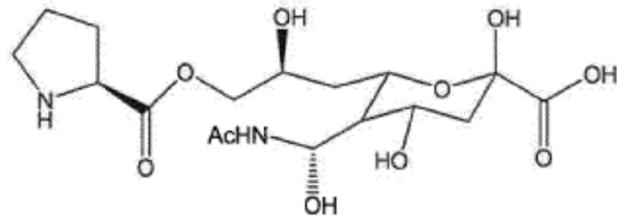
También se describen en este documento (no de acuerdo con la presente invención) los siguientes compuestos:

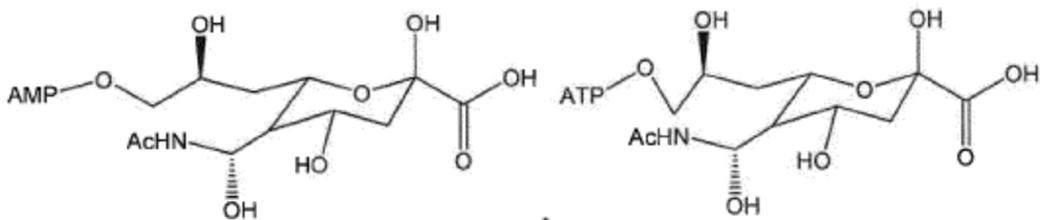
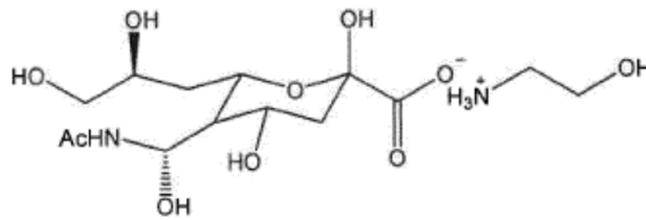
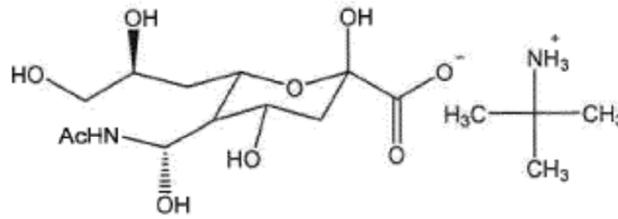
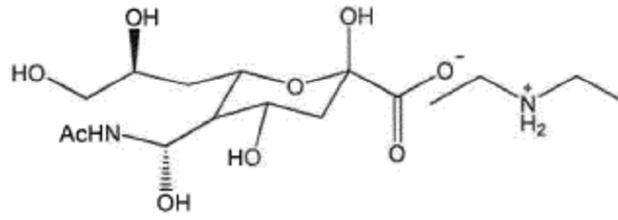
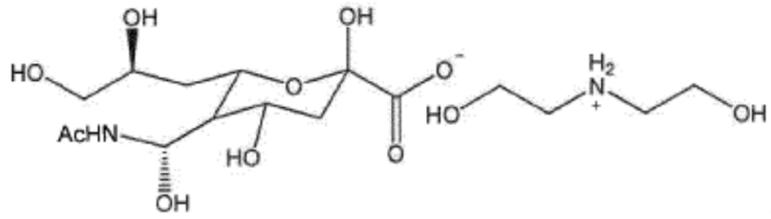
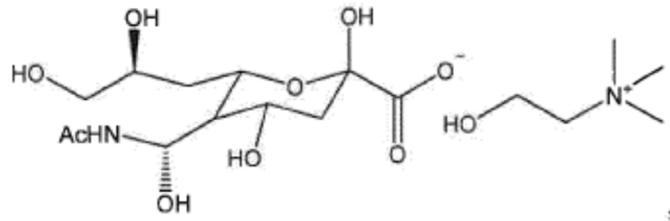


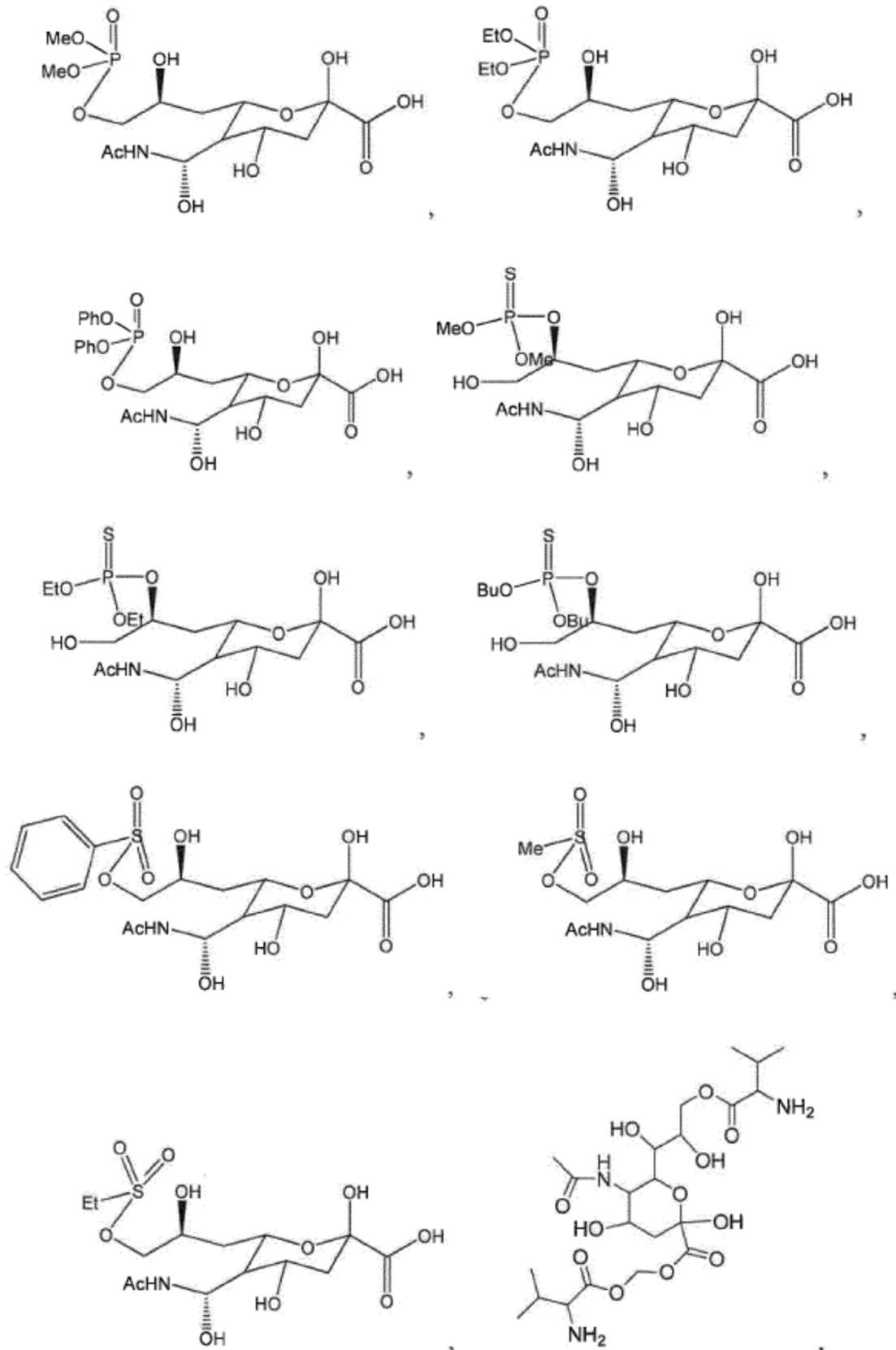


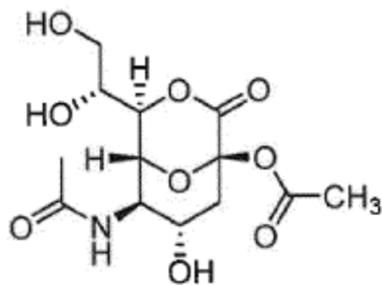
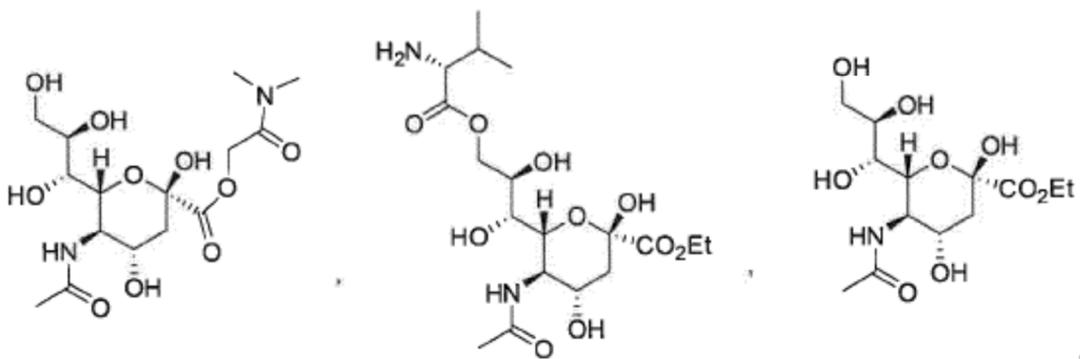
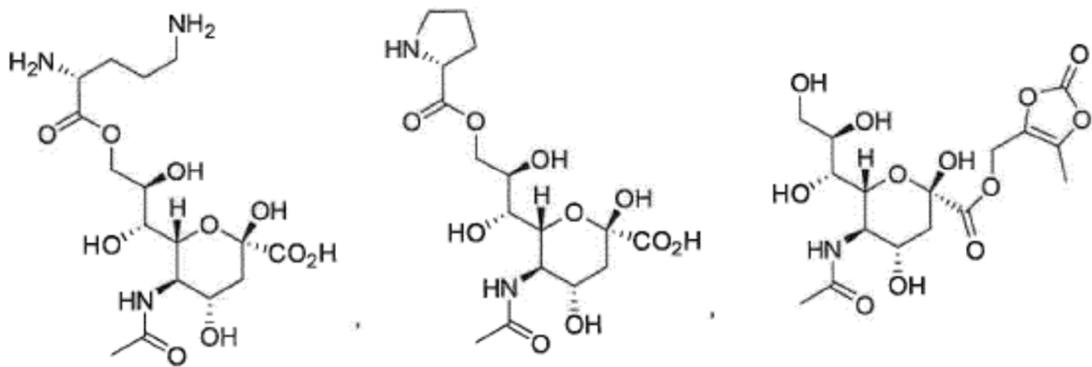
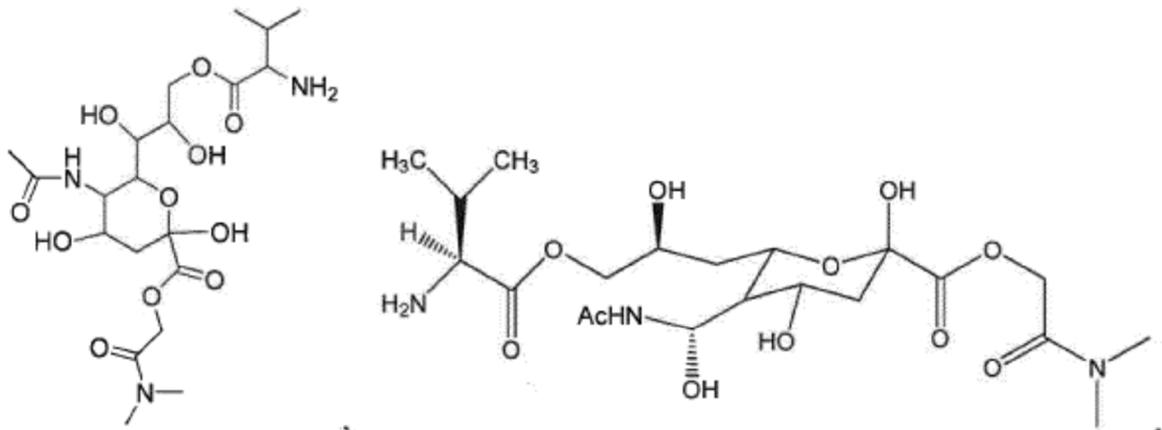




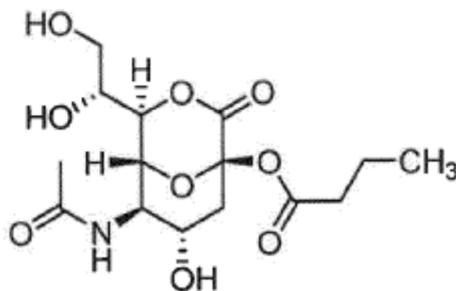








y



Realizaciones de las utilidades de los compuestos actuales

- Los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento de deficiencias de ácido siálico mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto actual, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite tal tratamiento. El método puede comprender administrar un compuesto actual, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un paciente que necesite tal tratamiento; en el que tras la administración, el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, proporciona continuamente una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido siálico durante más de aproximadamente 4 horas.
- La deficiencia de ácido siálico puede ser una miopatía asociada con la deficiencia de ácido siálico. La miopatía asociada con la deficiencia de ácido siálico puede ser miopatía corporal por inclusión hereditaria (HIBM), miopatía de Nonaka y/o miopatía distal con vacuolas ribeteadas (DMRV).
- El método puede proporcionar continuamente una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido siálico durante un período desde aproximadamente 1 hora to aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, o aproximadamente 24 horas.
- La cantidad terapéuticamente eficaz se puede referir a la cantidad administrada al paciente. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede referir a la cantidad entregada al torrente sanguíneo del individuo. La cantidad terapéuticamente eficaz se puede referir a la cantidad entregada al tejido muscular del individuo. Los compuestos actuales, tras la administración, se convierten en ácido siálico *in vivo*. Es decir, los compuestos actuales, tras la administración, se metabolizan a uno o más compuestos en la ruta del ácido siálico o derivados de los mismos (incluido el ácido siálico en sí).
- El método actual puede administrar al torrente sanguíneo de un paciente, uno o más compuestos en la ruta del ácido siálico o derivados del mismo (incluido el ácido siálico en sí) con una $C_{máx}$ de aproximadamente 0.2 a aproximadamente 40 $\mu\text{g/mL}$ o aproximadamente 2 a aproximadamente 40 $\mu\text{g/mL}$. La cantidad terapéuticamente eficaz puede denotar uno o más compuestos en la ruta del ácido siálico o derivados de la misma (incluido el ácido siálico en sí) con una $C_{máx}$ de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 $\mu\text{g/mL}$.
- El método actual puede administrar al torrente sanguíneo de un paciente uno o más compuestos en la ruta del ácido siálico o derivados del mismo (incluido el ácido siálico en sí) con un nivel mínimo de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 20 $\mu\text{g/mL}$. El método actual puede administrar a un paciente que necesita el tratamiento uno o más compuestos en la vía del ácido siálico o derivados del mismo (incluido el ácido siálico) con un nivel mínimo de aproximadamente cualquiera de 0.1 - 15 $\mu\text{g/mL}$, 0.1 - 10 $\mu\text{g/mL}$, 0.1 - 5 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 - 20 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 - 15 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 - 10 $\mu\text{g/mL}$, 0.5 - 5 $\mu\text{g/mL}$, 1 - 20 $\mu\text{g/mL}$, 1 - 15 $\mu\text{g/mL}$, 1 - 10 $\mu\text{g/mL}$, o 1 - 5 $\mu\text{g/mL}$ o aproximadamente uno cualquiera de 0.1, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 $\mu\text{g/mL}$.
- A un paciente se le puede administrar aproximadamente cualquiera de 0.1 a 40 g/día, 0.2 a 20 g/día, 0.5 a 10 g/día, 0.5 a 5 g/día, o 0.5 a 4 g/día de uno o más del compuesto actual. A un paciente se le puede administrar aproximadamente cualquiera de 0.2 g/día a 5 g/día, 0.3 g/día a 4 g/día, o 0.5 g/día a 3 g/día de uno o más de uno o más de los compuestos actuales.
- A un paciente se le puede administrar aproximadamente cualquiera de 0.01-500 mg/kg, 0.05-300 mg/kg, 0.1-150 mg/kg, 0.5-100 mg/kg, o 1-50 mg/kg de uno o más compuestos de la presente invención. El método es capaz de administrar a un paciente que lo necesite desde aproximadamente cualquiera de 1 mg/kg y 40 mg/kg, 1.5 mg/kg y 35 mg/kg, o 2 mg/kg y 30 mg/kg de uno o más compuestos en la ruta del ácido siálico o derivados de los mismos (incluido el ácido siálico en sí).

Realizaciones de composiciones y rutas de administración

- Un compuesto de la presente invención se puede formular como una composición farmacéutica. En una realización, dicha composición comprende un compuesto actual, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede administrar luego por vía oral, parenteral, mediante pulverización por inhalación, por vía rectal o tópica en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales, según se desee. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una sola forma de dosificación varía según el huésped mamífero tratado y el modo particular de administración. La administración tópica también puede implicar el uso de la administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos de iontoforesis. El término parenteral, como se usa en este documento, incluye inyecciones subcutáneas, inyección intravenosa, intramuscular, intraesternal o técnicas de infusión. La formulación de fármacos se discute, por ejemplo, en Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Co., Easton, Pa.; 1975. Se pueden encontrar otros ejemplos de formulaciones de fármacos en Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles se pueden formular según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión apropiados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, los aceites estériles fijos se emplean convencionalmente como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tal como el ácido oleico encuentran uso en la preparación de inyectables. Se pueden usar dimetil acetamida, tensioactivos que incluyen detergentes iónicos y no iónicos, polietilenglicoles. También son útiles las mezclas de disolventes y agentes humectantes tales como los discutidos anteriormente.
- Los supositorios para la administración rectal del fármaco se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado, tal como manteca de cacao, monodi-o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos y polietilenglicoles que se venden a temperaturas normales pero líquidas a temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto y liberará el medicamento.
- Las formas de dosificación sólidas para administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos de esta invención se combinan normalmente con uno o más adyuvantes apropiados para la ruta de administración indicada. Si se administra por vía oral, un compuesto de la invención se puede mezclar con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquilcelulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol polivinílico, y luego en comprimidos o encapsulados para una administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada que se puede proporcionar en una dispersión de compuesto activo en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes reguladores tal como citrato de sodio, carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.
- Para fines terapéuticos, las formulaciones para administración parenteral pueden estar en forma de soluciones o suspensiones de inyección estériles isotónicas acuosas o no acuosas. Estas soluciones y suspensiones se pueden preparar a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los portadores o diluyentes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral. Un compuesto de la invención se puede disolver en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de maní, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversas soluciones reguladoras. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica.
- Las formas de dosificación líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, y agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.
- El régimen de dosificación que usa los compuestos de la presente invención en combinación con un agente anticancerígeno se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y condición médica del paciente; la severidad de la afección que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal o éster del mismo empleado. Una consideración de estos factores está dentro del alcance del clínico habitualmente calificado con el fin de determinar las cantidades de dosis terapéuticamente eficaces que se administrarán a una persona que necesite la terapia de combinación instantánea.
- La administración sistémica también puede incluir métodos relativamente no invasivos, tales como el uso de supositorios, parches transdérmicos, administración transmucosa y administración intranasal. La administración oral

también es apropiada para compuestos de la invención. Las formas apropiadas incluyen jarabes, cápsulas, comprimidos, como se entiende en la técnica.

Los niveles de dosificación dependen de la naturaleza de la afección, la eficacia del fármaco, la condición del paciente, el juicio del profesional y la frecuencia y modo de administración; la optimización de tales parámetros está dentro del nivel ordinario de habilidad en la técnica.

5

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la liberación del compuesto es durante un período de aproximadamente 4 horas o más. En otras realizaciones, la liberación del compuesto es durante un período de aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, o aproximadamente 24 horas.

10

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el efecto farmacológico del compuesto dura aproximadamente 4 horas o más tras la administración de la composición. En otras realizaciones, el efecto farmacológico del compuesto dura aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, o aproximadamente 24 horas.

15

20

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que la composición, tras la administración, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto durante aproximadamente 4 horas o más. En otras realizaciones, la composición proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto durante aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, o aproximadamente 24 horas.

25

30

En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida descritas anteriormente, la composición contiene una matriz que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más polímeros que controlan la velocidad de liberación. En una realización, la matriz está en forma de un núcleo o una capa aproximadamente un núcleo.

35

En una realización, la matriz comprende uno o más polímeros seleccionados del grupo que consiste en a) al menos un polímero hinchable en agua, independiente del pH, b) al menos un copolímero aniónico, dependiente del pH, formador de gel, c) al menos un polímero catiónico, y d) al menos un polímero hidrocólide.

En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida descritas anteriormente, la composición contiene una membrana que controla la velocidad de liberación dispuesta sobre: una capa de succión que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa de empuje osmótico; en el que la membrana que controla la velocidad de liberación tiene un orificio inmediatamente adyacente a la capa de succión. En una realización, la capa de succión comprende además un polímero que controla la velocidad de liberación.

40

En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida descritas anteriormente, la composición comprende una o más partículas, y cada una de las partículas comprende un núcleo activo que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un polímero que controla la velocidad de liberación dispuesto sobre el núcleo.

45

En una realización de cualquiera de las composiciones farmacéuticas de liberación sostenida descritas anteriormente, la composición comprende una o más partículas, y cada una de las partículas comprende un núcleo inerte, una capa activa que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo dispuesto sobre el núcleo inerte, y un polímero que controla la velocidad de liberación dispuesto sobre la capa activa.

50

También se han diseñado varios sistemas de liberación sostenida para fármacos, y se pueden aplicar a los compuestos de la invención. Véanse, por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos No. 5,624,677, la Solicitud de la Patente Internacional No. PCT/US2011/043910, y la Solicitud de la Patente de los Estados Unidos No. 12/595,027.

55

Preparación y ejemplos

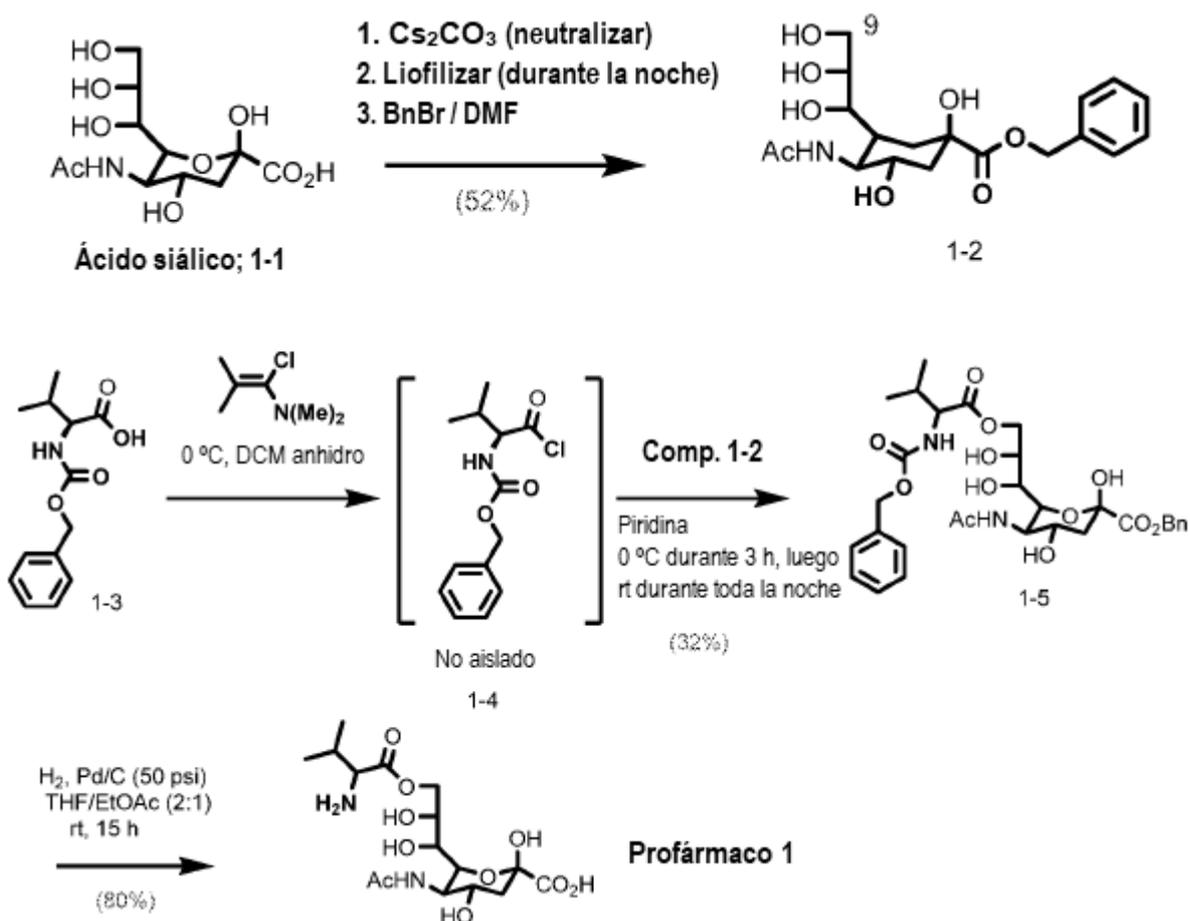
Los procedimientos estándar y la transformación química y los métodos relacionados son bien conocidos para un experto en el arte, y tales métodos y procedimientos se han descrito, por ejemplo, en referencias estándar tales como Fiesers' Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons, New York, NY, 2002; Organic Reactions, vols. 1-83, John Wiley and Sons, New York, NY, 2006; March J. and Smith M., Advanced Organic Chemistry, 6th ed., John Wiley and Sons, New York, NY; and Larock R.C., Comprehensive Organic Transformations, Wiley-VCH Publishers, New York, 1999.

5 Las reacciones que usan compuestos que tienen grupos funcionales se pueden realizar en compuestos con grupos funcionales que pueden estar protegidos. Un compuesto o derivados "protegidos" significa derivados de un compuesto donde uno o más sitios o sitios reactivos o grupos funcionales están bloqueados con grupos protectores. Los derivados protegidos son útiles en la preparación de los compuestos de la presente invención o en sí mismos; los derivados protegidos pueden ser el agente biológicamente activo. Se puede encontrar un ejemplo de un texto completo que enumera grupos protectores apropiados en T. W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

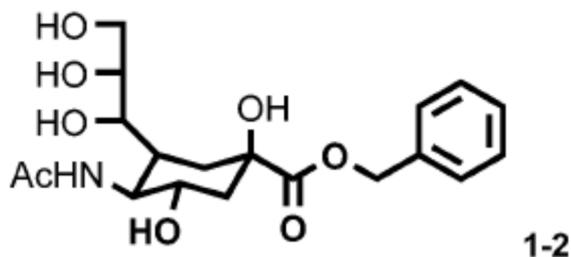
10 La síntesis de los ejemplos de compuestos presentados se ilustra en los siguientes esquemas y procedimientos. Los esquemas sintéticos generales y los procedimientos relacionados usados para la preparación de los compuestos de los ejemplos se proporcionan a continuación.

15 Esquema 1. Ruta sintética para el profármaco monoéster 1.

Esquema 1. Ruta sintética para el profármaco monoéster 1.

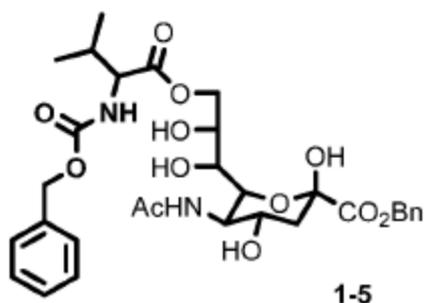


Ejemplo 1. Preparación de éster bencílico de ácido N-acetil-B-neuramínico- (1-2).



S.No.	Químicos/Reactivos & Disolventes	MW	mmol	Eq.	Cantidad
1	Ácido siálico (1-1)	309.37	64.7	1.0	20.0 g
2	Agua grado HPLC				100 mL
3	Cs ₂ CO ₃ acuoso al 10%				Agregar hasta pH neutro.
4	Bromuro de bencilo (d= 1.44 g/ml)	171.04	350	5.4	42 mL
5	Dimetilformamida (DMF)				160 mL

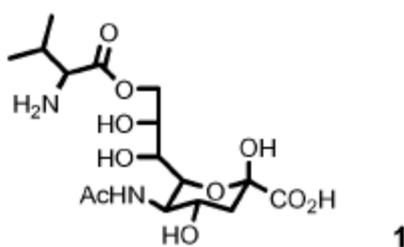
- 5 En un recipiente de liofilización de 500 mL, el ácido siálico (20.0 g, 64.7 mmol) se disuelve en agua de grado HPLC (100 mL). A temperatura ambiente, la solución ácida resultante se neutraliza a aproximadamente pH 7.0 (papel tornasol) mediante la adición de una solución acuosa al 10% de carbonato de cesio. La solución transparente resultante se congela y se coloca en un liofilizador durante 1-2 días hasta obtener un polvo de color blanco seco escamoso. Luego el polvo se disuelve en DMF anhidro (160 mL) y se coloca bajo una atmósfera de gas argón para dar una suspensión ligera (en su mayoría soluble). Luego se agrega bromuro de bencilo (gota a gota mediante una
- 10 jeringa) a temperatura ambiente bajo un globo de argón, momento en el cual la solución se vuelve transparente. La solución se agita durante la noche a temperatura ambiente, lo que conduce a la formación de una suspensión de color blanco de bromuro de cesio. El sólido de color blanco (producto no deseado) se filtra a través de una almohadilla de celite y la almohadilla se lava con grandes cantidades de DMF. Luego se elimina la DMF a alto vacío con un baño de temperatura que no excede los 50 °C para dar un jarabe viscoso de color amarillo pálido. Para eliminar el exceso de
- 15 bromuro de bencilo, el residuo almibarado se tritura usando una mezcla de éter dietílico y hexanos (aproximadamente 2:1) y el disolvente se decanta. Luego el jarabe restante se disuelve con un mínimo de isopropanol y se coloca en el congelador durante varias horas. En este momento se forma un precipitado que se filtra a través de un embudo Buchner y se recoge para proporcionar 10.95 g de éster bencílico del ácido N-acetil-β-neuramínico puro como un sólido de color blanco. El éter dietílico se agrega en pequeñas cantidades a las aguas madres para inducir la
- 20 cristalización de un segundo lote de éster bencílico del producto (625 mg). Rendimiento total = 10.95 (Cultivo 1) + 625 mg. (cultivo 2) = 11.58 g (52% de rendimiento). LC/MS: (+) ESI: m/z = 400.1 [M+1]; 422.1 [M+ Na, señal principal]; tiempo de retención = 2.53 min. ¹H RMN (400 MHz, d⁴-MeOD) δ 7.31-7.46 (m, 5H), 5.25 (dd, J=22.0, 12.8 Hz), 3.92-4.11 (m, 2H), 3.77-3.89 (m, 2H), 3.70-3.76 (m, 2H), 3.65 (dd, J=16.0, 8.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, J=9.2, 1.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (dd, J=12.4, 11.2 Hz, 1H).
- 25 Ejemplo 2. Preparación del éster bencílico del ácido 5-acetilamino-6-[3-(2-benciloxicarbonilamino-3-metil-utiriloxi)-1,2-dihidroxi-propil]-2,4-dihidroxi-tetrahidro-piran-2-carboxílico (1-5).



S.No.	Químicos/Reactivos & Disolventes	MW	mmol	Eq.	Cantidad
1	Éster bencílico del ácido N-acetil- β -neuramínico (1-2)	399.39	4.88	1.0	1.95 g
2	Carbobenciloxi-L-Valina	251.28	5.37	1.1	1.35 g
3	1-Cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (Ghosez' Reagent) (d= 1.01)	133.6	6.34	1.3	847 mg. (848 μ L)
4	Diclorometano (anhidro)				12.0 mL
5	Piridina (anhidro)				8.0 mL

5 A una solución de carbenciloxi-L-valina (1.35 g, 5.37 mmol) en diclorometano anhidro (12 mL) a 0 °C bajo argón se le agrega 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenilamina (848 μ L, 6.34 mmol) por adición gota a gota a través de una jeringa. Luego la solución resultante se agita a 0 °C, durante 10 minutos dando como resultado una solución transparente incolora. Luego se agrega a esta solución el éster bencílico del ácido N-acetil- β -neuramínico (1-2), previamente disuelto en piridina anhidra (8.0 mL) por adición gota a gota. La solución se vuelve de color amarillo inmediatamente y se mantiene a 0 °C y bajo una atmósfera de argón durante 3 horas. Luego se retira el baño de enfriamiento y la solución se mantiene a rt durante la noche dando como resultado una suspensión turbia. Los disolventes se eliminan bajo alto vacío teniendo cuidado de que el baño de temperatura no exceda los 50 °C para dar un aceite de color amarillo claro. Para eliminar las trazas de piridina, el aceite se tritura con tolueno y se evapora nuevamente a alto vacío. El aceite restante se disuelve en una cantidad mínima de diclorometano (DCM) y se carga directamente en una columna de gel de sílice (Silicycle-FLH-R10030B-IS080, cartucho de 80 g) y se purifica por cromatografía instantánea (Fase móvil: DCM/Metanol = 96/4 a 88/12 durante 24 minutos). La combinación de las fracciones más puras produce 996 mg (32% de rendimiento) de puro (1-5) como un sólido de color blanco. LC/MS: (+) ESI: m/z = 633.2 [M+1]; 655.2 [M+Na, señal principal]; tiempo de retención = 3.69 min. ¹H RMN (400 MHz, d⁴-MeOD) δ 7.12-7.37 (m, 11H), 5.08-5.17 (m, 2H), 4.95-5.03 (m, 2H), 4.28 (dd, J=11.6, 2.0 Hz, 1H, C-9), 4.18 (dd, J=11.6, 6.0 Hz, 1H, C-9'), 4.05-4.06 (m, 1H), 3.91-3.98 (m, 1H), 3.89 (dd, J=10.5, 1.2 Hz, 1H), 3.80-3.86 (m, 11H), 3.70 (t, 1H), 3.41-3.43 (m, 1H), 2.14 (dd, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 1.98-2.08 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.79-1.89 (m, 1H), 0.80-0.84 (m, 6H); ¹³C RMN (400 MHz, d⁴-MeOD) δ 173.7, 170.9, 158.9, 136.2, 137.1, 129.6, 129.5, 129.4, 129.1, 129.0, 128.8, 96.7, 72.0, 70.3, 69.3, 68.3, 68.0, 67.8, 61.1, 54.4, 40.7, 32.1, 22.7, 19.6, 18.4.

Ejemplo 3. Preparación del ácido 5-acetilamino-6-[3-(2-amino-3-metil-butiriloxi)-1,2-dihidroxi-propil]-2,4-dihidroxi-tetrahydro-piran-2-carboxílico (1).



S.No.	Químicos/Reactivos & Disolventes	MW	mmol	Eq.	Cantidad
1	Éster bencílico (1-5)	632.6	3.96	1.0	2.50 g
2	Paladio al 10% sobre carbono				2.0 g
3	Hidrógeno (50 psi) durante la noche				
4	Tetrahidrofurano				22 mL
5	Acetato de etilo				10 mL

5 En un agitador Parr de 500 mL se coloca el éster bencilico protegido con Z-valina (1-5) (2.50 g, 3.96 mmol) y el sólido se disuelve en una mezcla de THF (22 mL) y acetato de etilo (10 mL). A continuación, se agrega paladio al 10% sobre carbono (2.0 g) en un solo lote y la suspensión resultante se hidrogena a 50 psi a temperatura ambiente durante la noche. LC/MS en este momento de una pequeña alícuota filtrada, muestra ausencia total de material de partida y la presencia del material deseado (M+1 = 409). La suspensión restante se filtra a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lava con THF. La evaporación del disolvente deja un semisólido de color amarillo claro que al triturarlo con isopropanol produce un sólido de color blanco crema. El sólido se recoge por filtración a través de un embudo Buchner para proporcionar 1.28 g (80% de rendimiento) de éster profármaco esencialmente puro 1. LC/MS: (+) ESI: m/z = 409.0 [M + 1]; tiempo de retención = 0.40 min. Punto de fusión: se descompone entre 140 y 145 °C. Apariencia: 10 sólido de color blanco crema. HPLC analítica; Columna = Phenomenex Luna HILIC (fase inversa): Fase móvil: A = H₃PO₄ al 0.05% en agua, B = H₃PO₄ al 0.05% en CH₃CN: Gradiente: 5% de A 50% de B durante 20 minutos, λ = 205 nM; Tiempo de retención: 3.8 minutos (Pico único). ¹H RMN (400 MHz, d⁴-MeOD) δ 4.41-4.49 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 3H), 3.87-3.97 (m, 2H), 3.57 (dd, J=9.6, 0.8 Hz, 1H), 2.28-2.39 (m, 1H), 2.22 (dd, J=12.8, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (dd, J=12.8, 11.6 Hz, 1H), 1.04-1.06 (m, 6H); ¹³C RMN (400 MHz, D₂O) δ 176.6, 174.6, 169.9, 96.4, 69.9, 68.4, 15 67.8, 67.4, 67.2, 58.4, 52.3, 39.4, 29.4, 22.1, 17.3, 17.1. Estimación de pureza final: 96-97% (Basado en la integración de ¹H RMN en ácido trifluoroacético-D).

Ejemplo 4. Estudio de farmacocinética cruzado PO de dosis única de ácido siálico/profármaco en monos Cynomolgus.

Sistema de prueba	Adulto joven (2.5-5 años), macacos de Cynomolgus
Estado de drogas	No ingenuo
# de animales	3 animales (0♂, 3♀)
Aclimatación	14 días
Régimen de dosificación	PO los días 1 y 8

Día	Artículo de prueba	Nivel Dosis	Ruta de dosis	No. de animales
1	ácido siálico	100 mg/kg	PO	3
8	Profármaco 1	100 mg/kg	PO	

Sustancia de prueba	Ácido siálico y Compuesto 1
Observaciones clínicas	Una vez al día
Peso corporal	Una vez por semana
Recolección de sangre para PK	brazo PO: Predosis -1 y 0, 15, 30 minutos, 1, 2, 4, 8 y 24 horas.
Recolección de orina para PK	Predosis durante la noche, 0 - 4h, 4 - 8 h, 8 - 12 h, 12 - 24h. Se determinaron los volúmenes totales y se preservaron muestras de 5 mL para un posible análisis futuro.
Plasma/orina blanco	Plasma y orina de mono blanco (hasta 100 mL si es posible)
Garantía de calidad	El estudio se llevará a cabo según los principios de GLP.

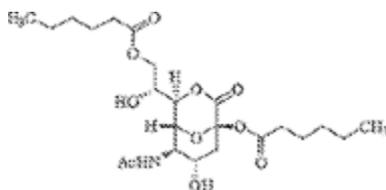
20 Se realizó un estudio farmacocinético cruzado de dosis única oral de ácido siálico (API) y profármaco (Compuesto 1 - un éster valina de ácido siálico como se describe anteriormente) en monos cynomolgus en ayunas (n = 3). Para este estudio, era esencial que el tracto GI del modelo *in vivo* tuviera algunas similitudes con el metabolismo humano para que el sistema transportador Pep T1 estuviera presente, de este modo, se eligieron los monos ya que llevan el mismo 25 transportador en el intestino que los humanos.

5 El nivel de dosis de 100 mg/kg elegido se basó en lo que se conoce por la dosificación de ácido siálico que ha pasado la evaluación toxicológica completa y es seguro hasta 2,000 mg/kg de NOAEL en perros y ratas. El día 1, tres monos cynomolgus hembra fueron dosificados con 100 mg/kg de ácido siálico (API) y el día 8 los mismos tres monos cynomolgus fueron dosificados con 100 mg/kg del profármaco. El suero se recogió en los siguientes puntos de tiempo: predosis, luego 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h después de la dosis. Se recogieron muestras de orina antes de la dosis durante la noche, luego a intervalos de 0-4 h, 4-8 h, 8-12 h y 12-24 h después de la dosis. Los datos en la figura 2A muestran los valores medios de absorción ($n = 3$) de ácido siálico en suero en los días 1 y 8. La concentración en suero máxima de profármaco es anterior (1 hora) que la del API de ácido siálico (2 horas). Mientras que la $T_{máx}$ (1.623 $\mu\text{g/mL}$) para el API de ácido siálico es más alta que la del profármaco ($T_{máx} = 0.857 \mu\text{g/mL}$), el grado de absorción para ambos fármacos es similar. Los datos farmacocinéticos en las figuras 2B y 2C muestran promedios grupales de las concentraciones de ácido siálico en los días 1 y 8.

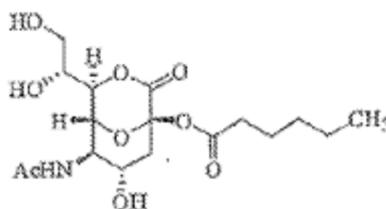
Ejemplo 5: Estudios farmacocinéticos de dosis única de ácido siálico versus profármacos en la rata macho Sprague Dawley

15 El objetivo de este estudio fue investigar el perfil farmacocinético de ácido siálico y profármacos (lactona 2C6, lactona C6, lactona C3 y lactona C9) después de una administración oral única en la rata macho Sprague Dawley. Las estructuras de los profármacos son las siguientes:

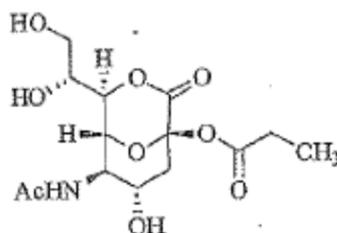
Lactona 2C6: hexanoato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-2-(hexanoiloxi)-1-hidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



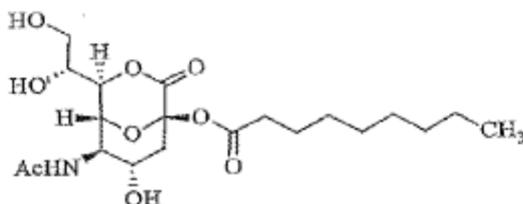
20 Lactona C6: hexanoato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-1,2-dihidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



Lactona C3: propionato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-1,2-dihidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



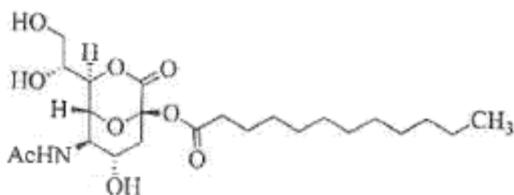
25 Lactona C9: nonanoato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-1,2-dihidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3,9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



Se asignaron quince (15) ratas macho Sprague-Dawley a 5 grupos de tratamiento (3 animales por grupo) que recibieron ya sea ácido siálico o profármacos a un nivel de dosis de 175 mg/kg. Cada dosis se administró como una administración de sonda oral única a un volumen de dosis de 10 mL/kg. Se recogieron muestras de sangre para el análisis de NANA y profármaco antes de la dosis (día -2) y el día de la dosificación a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h después de la dosis. Datos proporcionados en las figuras 3A-3D.

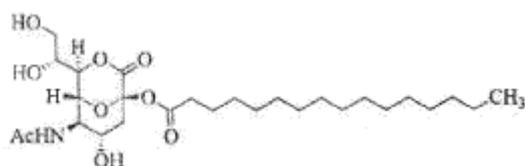
Se realizó un segundo experimento con un conjunto diferente de profármacos (Lactona C9, Lactona C12 y Lactona C16). Lactona C12 y Lactona C16 tienen las siguientes estructuras:

Lactona C12: dodeconoato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-1,2-dihidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3.9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



10

Lactona C16: palmitato de (1R,4R,5R,6R,7S)-6-acetomido-4[(R)-1,2-dihidroxietil]-7-hidroxi-2-oxo-3.9-dioxabicyclo[3.3.1]nonan-1-ilo:



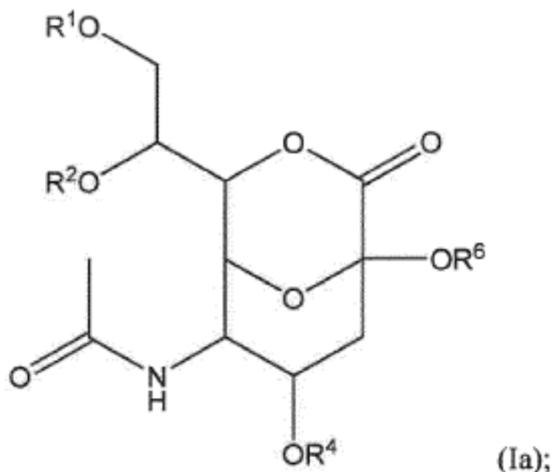
15

Se asignaron doce (12) ratas macho Sprague-Dawley a 4 grupos de tratamiento (3 animales por grupo) que recibieron ya sea ácido siálico o profármacos a un nivel de dosis de 200 mg/kg. Cada dosis se administró como una administración de sonda oral única a un volumen de dosis de 10 mL/kg. Se recogieron muestras de sangre para el análisis de NANA y profármaco antes de la dosis (día -2) y el día de la dosificación a los 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h después de la dosis. Datos proporcionados en las figuras 4A- 4D. Sin limitarse a la teoría, se propone que las curvas PK prolongadas muestran cómo el ácido graso está retrasando el aclaramiento de la lactona siálica.

20

REIVINDICACIONES

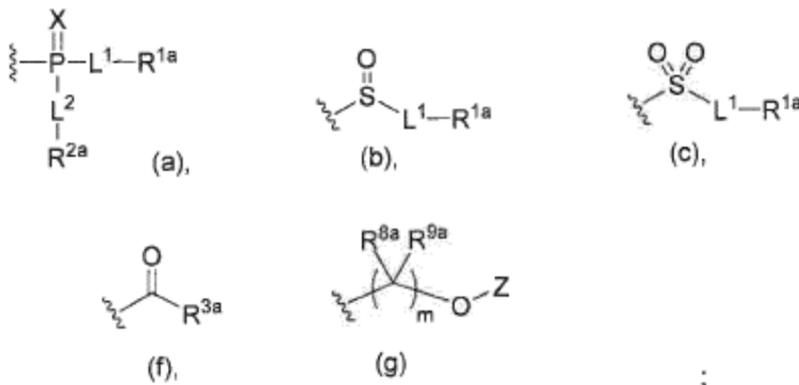
1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (Ia):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo;

5 en la que:

R², R⁴ y R⁶ son independientemente hidrógeno o una unidad estructural seleccionada de la fórmula estructural (a), (b), (c), (f) y (g):



R¹ es hidrógeno o fórmula estructural (f);

10 X es oxígeno o azufre;

L¹ y L² son cada uno independientemente un enlace covalente, -O- o -NR^{10a}-;

R^{10a} es hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

15 R^{1a} y R^{2a} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, -X^a-C(O)-O-R^{11a}, o -X^a-O-C(O)-O-R^{11a};

X^a es alquilenlo opcionalmente sustituido;

cada R^{11a} es independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido o heteroalquilo opcionalmente sustituido;

R^{3a}, junto con la unidad estructural -OC(O)- al que está unido, forman un grupo mono-peptídico o di-peptídico;

20 cada R^{8a} y R^{9a} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido;

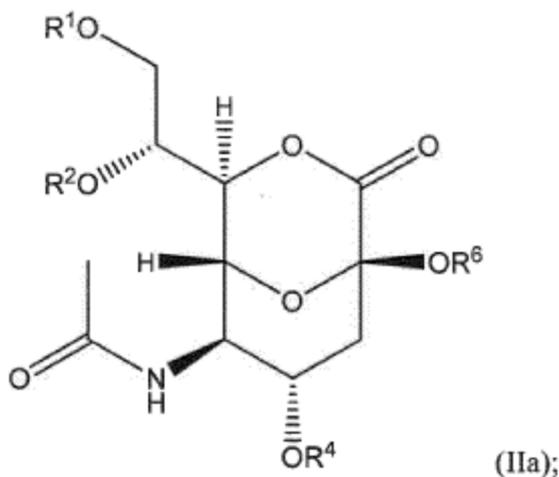
m es 1 o 2; y

Z es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, un grupo amida, un grupo lactama, un grupo éster, un grupo lactona, un grupo urea, un grupo urea cíclico, un grupo carbonato, un grupo carbonato cíclico, un grupo carbamato, un grupo carbamato cíclico, o una unidad estructural seleccionada de (a), (b), (c) y (f);

en la que,

5 cuando R¹ es hidrógeno, R² y R⁴ son hidrógeno, y R⁶ tiene la fórmula estructural (f).

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula estructural (Ia) está representada por la fórmula estructural (IIa):



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 3. El compuesto de las reivindicaciones 1 o 2, en el que:

(i) al menos uno de R² y R⁴ es hidrógeno; y/o

(ii) R⁶ es hidrógeno; y/o

(iii) m es 1; R^{9a} es hidrógeno; y R^{9a} es hidrógeno o alquilo C₁-C₆.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que tanto R² como R⁴ son hidrógeno.

15 5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R¹ tiene la fórmula estructural (f); y

R², R⁴ y R⁶ son hidrógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que

R¹ tiene la fórmula estructural (f);

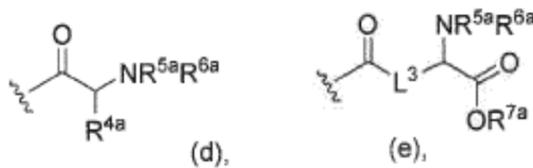
20 el mono-peptidilo se deriva de un aminoácido natural o un aminoácido no natural; y

el grupo dipeptidilo se deriva de un aminoácido natural, un aminoácido no natural o una combinación de los mismos.

7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que el grupo mono-peptidilo se deriva de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina y valina; y el grupo dipeptidilo se deriva de aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, serina, treonina, triptófano, tirosina, valina y una combinación de los mismos.

8. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

el grupo mono-peptidilo está representado por la fórmula estructural (d) o (e);



5 R^{4a} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, OR, NR² o SR, como R^{4a} es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, OR, NR² o SR;

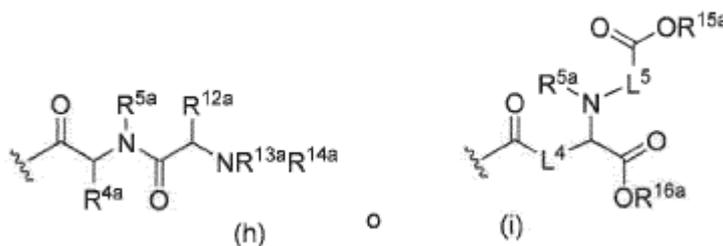
10 cada R, R^{7a}, R^{5a} y R^{6a} es independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o alternatively, R^{4a} y NR^{5a}R^{6a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, o R^{5a} y R^{6a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituidos que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre, tales como R, R^{7a}, R^{5a} y R^{6a} son independientemente hidrógeno o alquilo C₁-C₆;

L³ es alqueno opcionalmente sustituido, tal como alqueno C₁ a C₆ opcionalmente sustituido;

15 y opcionalmente el sustituyente opcional se selecciona del grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alcoxi, amino, N-alquilamino, N, N-dialquilamino, = O, acilo, carboxilo, éster carboxílico, amida, arilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y carbociclilo opcionalmente sustituido.

9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que

el grupo dipeptidilo está representado por la fórmula estructural (h) o (i):



R^{4a} y R^{5a} se definen igual que la reivindicación 8;

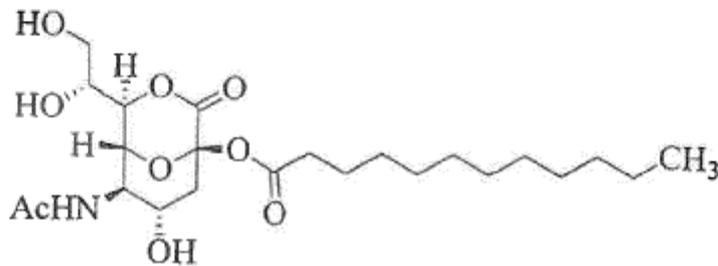
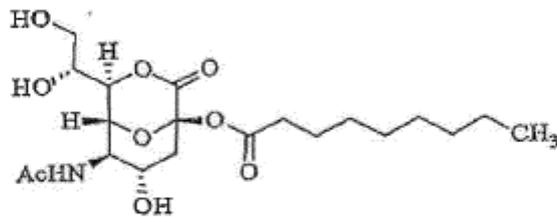
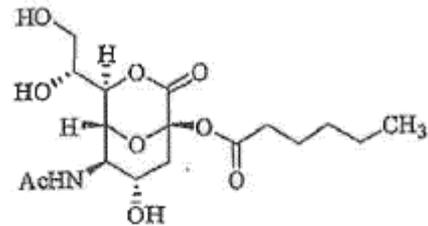
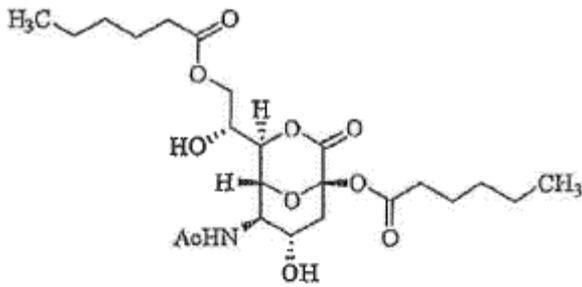
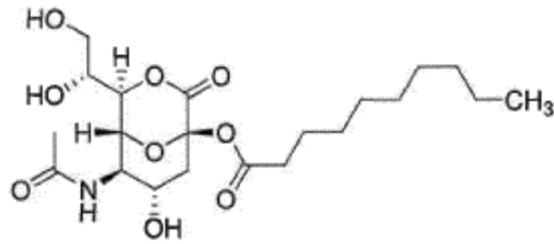
20 R^{12a} es hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, =O, OR, NR₂, o SR;

25 R^{13a} y R^{14a} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; o alternatively, R^{12a} y NR^{13a}R^{14a}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, o R^{13a} y R^{14a}, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo azacíclico de cuatro a siete miembros opcionalmente sustituidos que opcionalmente contiene uno o más heteroátomos adicionales seleccionados entre oxígeno, nitrógeno y azufre;

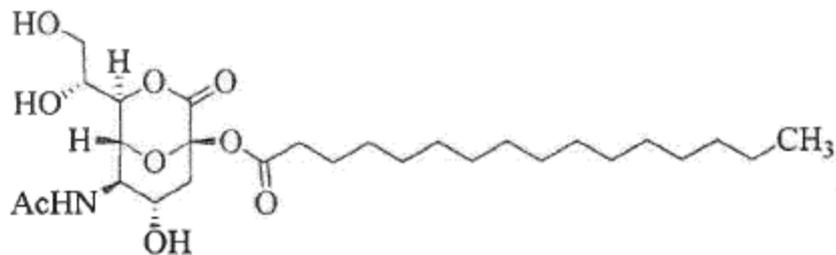
R^{15a} y R^{16a} son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido; y

L⁴ y L⁵ son independientemente alqueno opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en



y



- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente la composición farmacéutica es tal que (i) la liberación del compuesto ha terminado un período de aproximadamente cuatro horas o más; o (ii) el efecto farmacológico del compuesto dura aproximadamente cuatro horas o más tras la administración de la composición; o (iii) la composición, tras la administración, proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto durante aproximadamente 4 horas o más.

10

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la composición farmacéutica:
- (i) tiene una matriz que comprende el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y uno o más polímeros que controlan la velocidad de liberación, y opcionalmente la matriz está en forma de un núcleo o una capa aproximadamente un núcleo;
 - 5 (ii) tiene una membrana que controla la velocidad de liberación dispuesta sobre una capa de succión que comprende el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa de empuje osmótica; en la que la membrana que controla la velocidad de liberación tiene un orificio inmediatamente adyacente a la capa de succión, y opcionalmente la capa de succión además comprende un polímero que controla la velocidad de liberación;
 - 10 (iii) tiene una o más partículas, y cada una de las partículas comprende un núcleo activo que comprende el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y un polímero que controla la velocidad de liberación dispuesto sobre el núcleo; o
 - (iv) tiene una o más partículas, y cada una de las partículas comprende un núcleo inerte, una capa activa que comprende el compuesto, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo dispuesto sobre el núcleo inerte, y un polímero que controla la velocidad de liberación dispuesto sobre la capa activa.
- 15 13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 11, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad asociada con deficiencia de ácido siálico en un paciente.
- 20 15. El compuesto o una composición farmacéutica para uso de la reivindicación 14, en el que la enfermedad asociada con la deficiencia de ácido siálico es una miopatía asociada con la deficiencia de ácido siálico.
16. El compuesto o una composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 15, en el que la miopatía asociada con la deficiencia de ácido siálico es la miopatía del cuerpo de inclusión hereditaria (HIBM), miopatía de Nonaka y/o miopatía distal con vacuolas ribeteadas (DMRV).
- 25

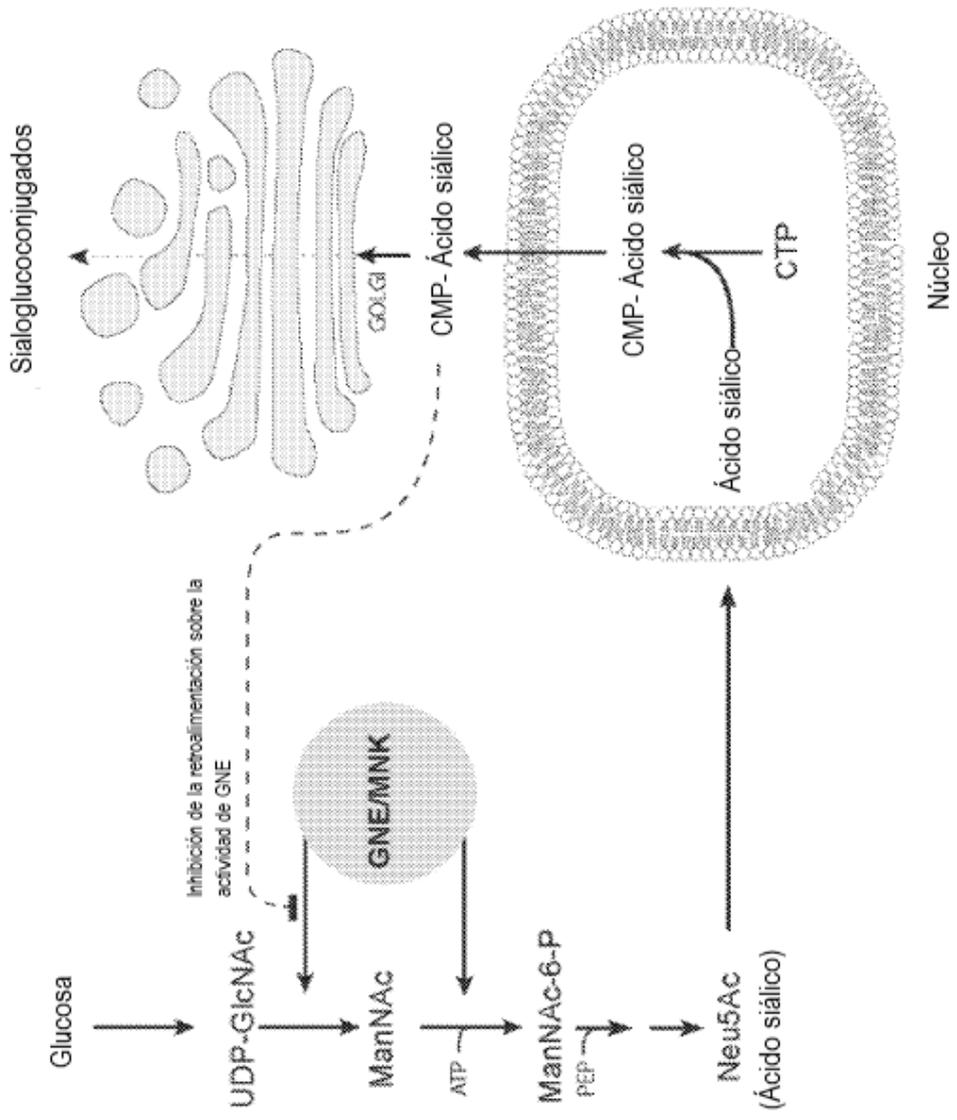


FIGURA 1

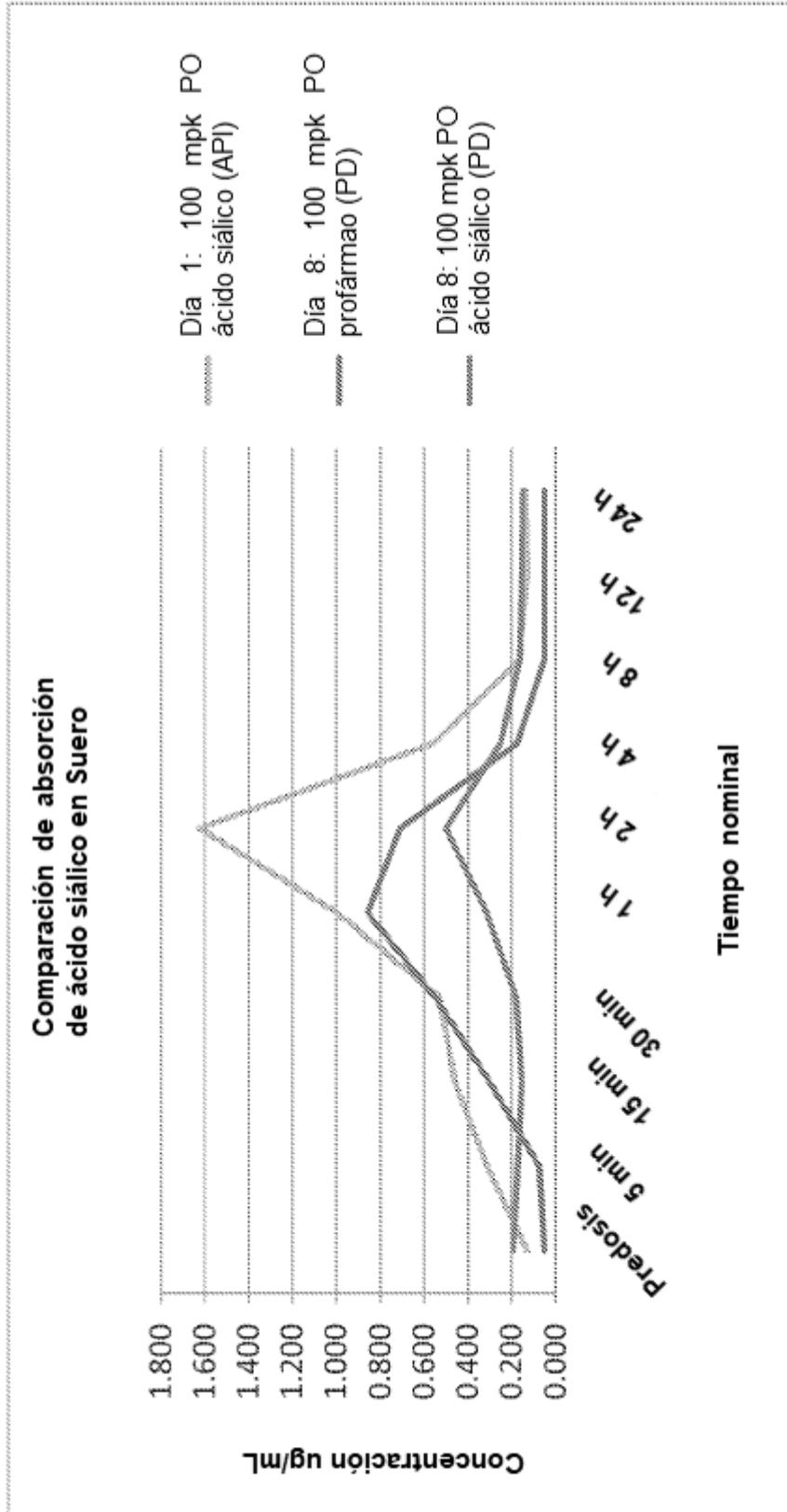


FIGURA 2A

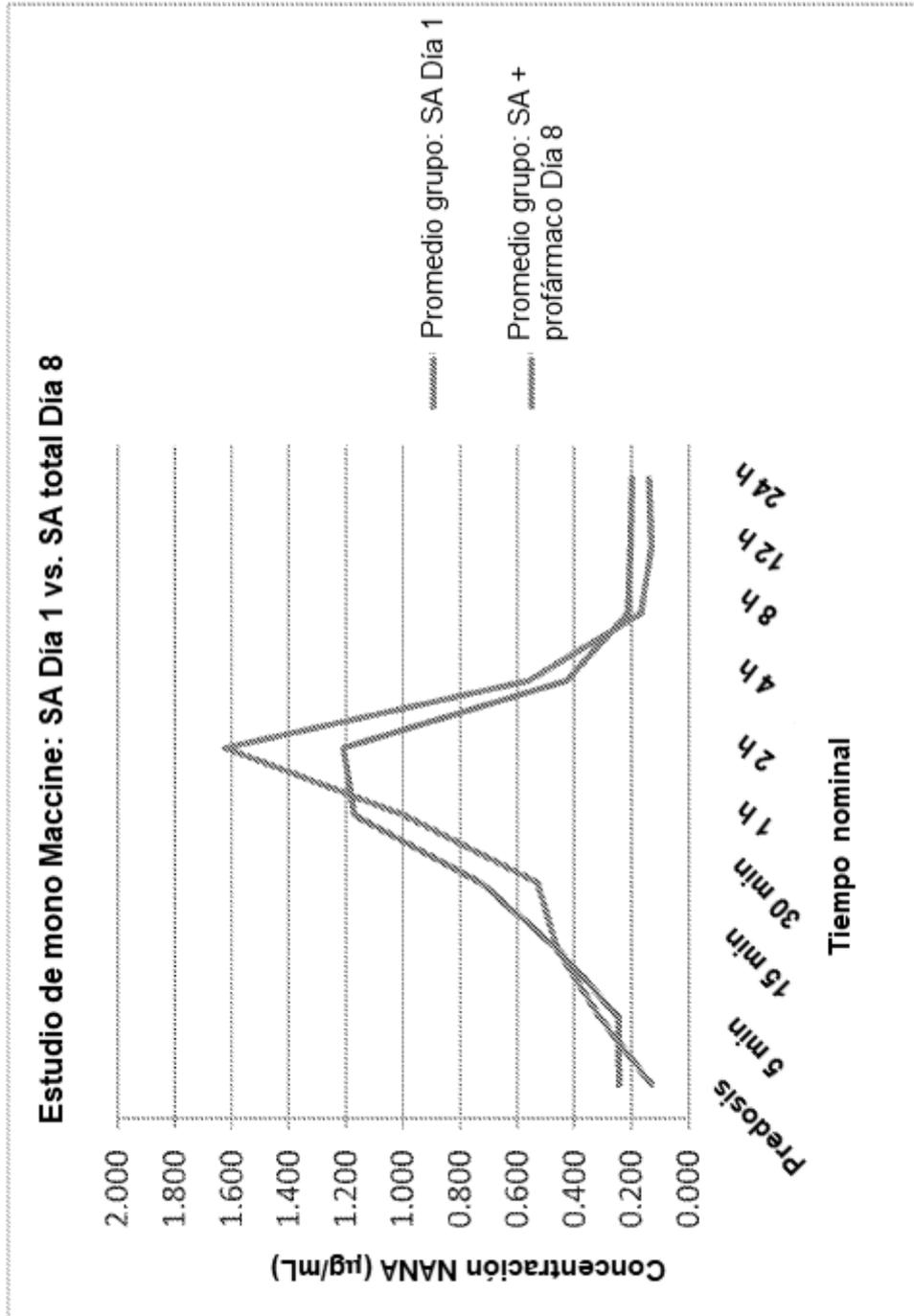


FIGURA 2B

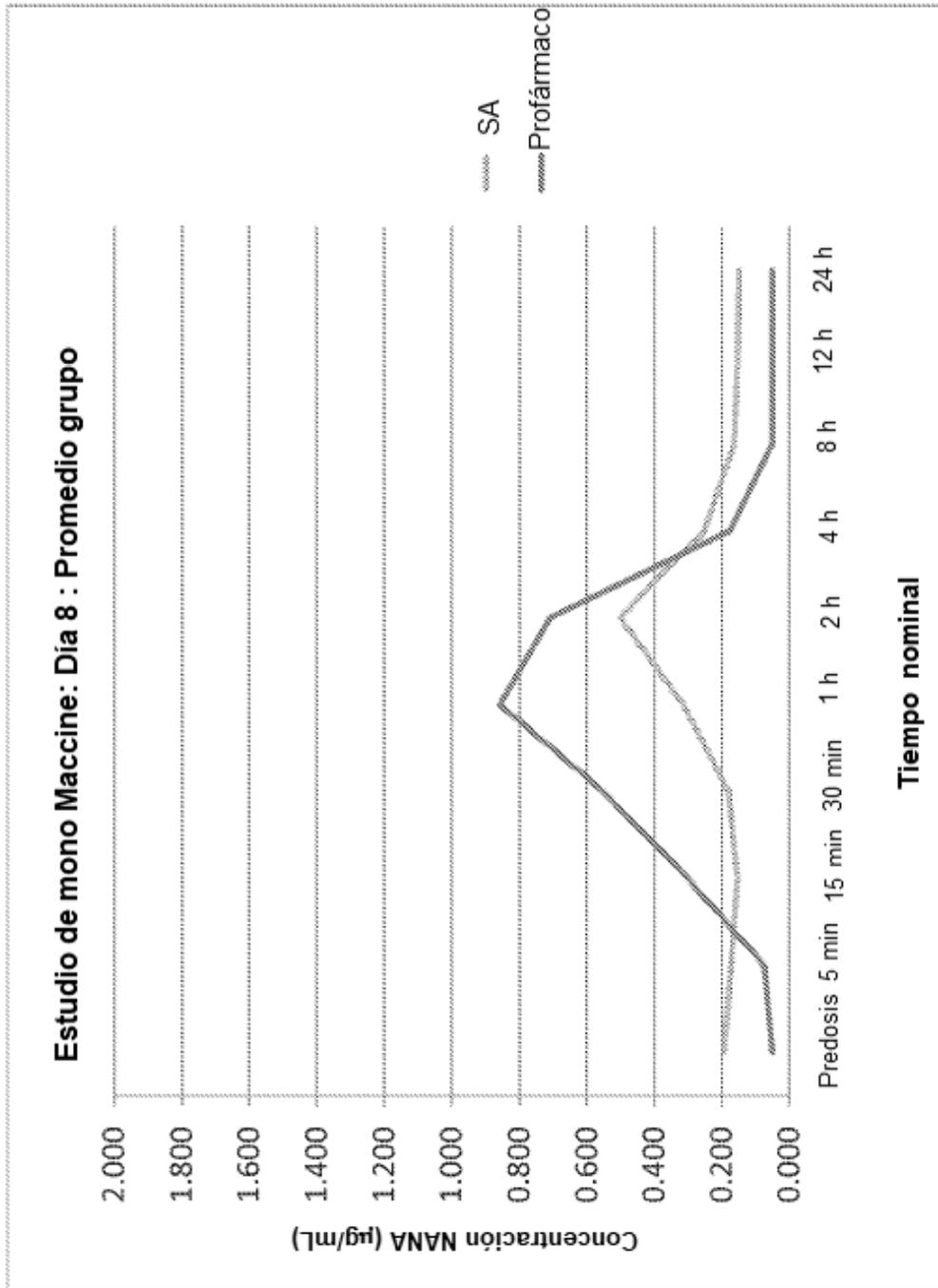


FIGURA 2C

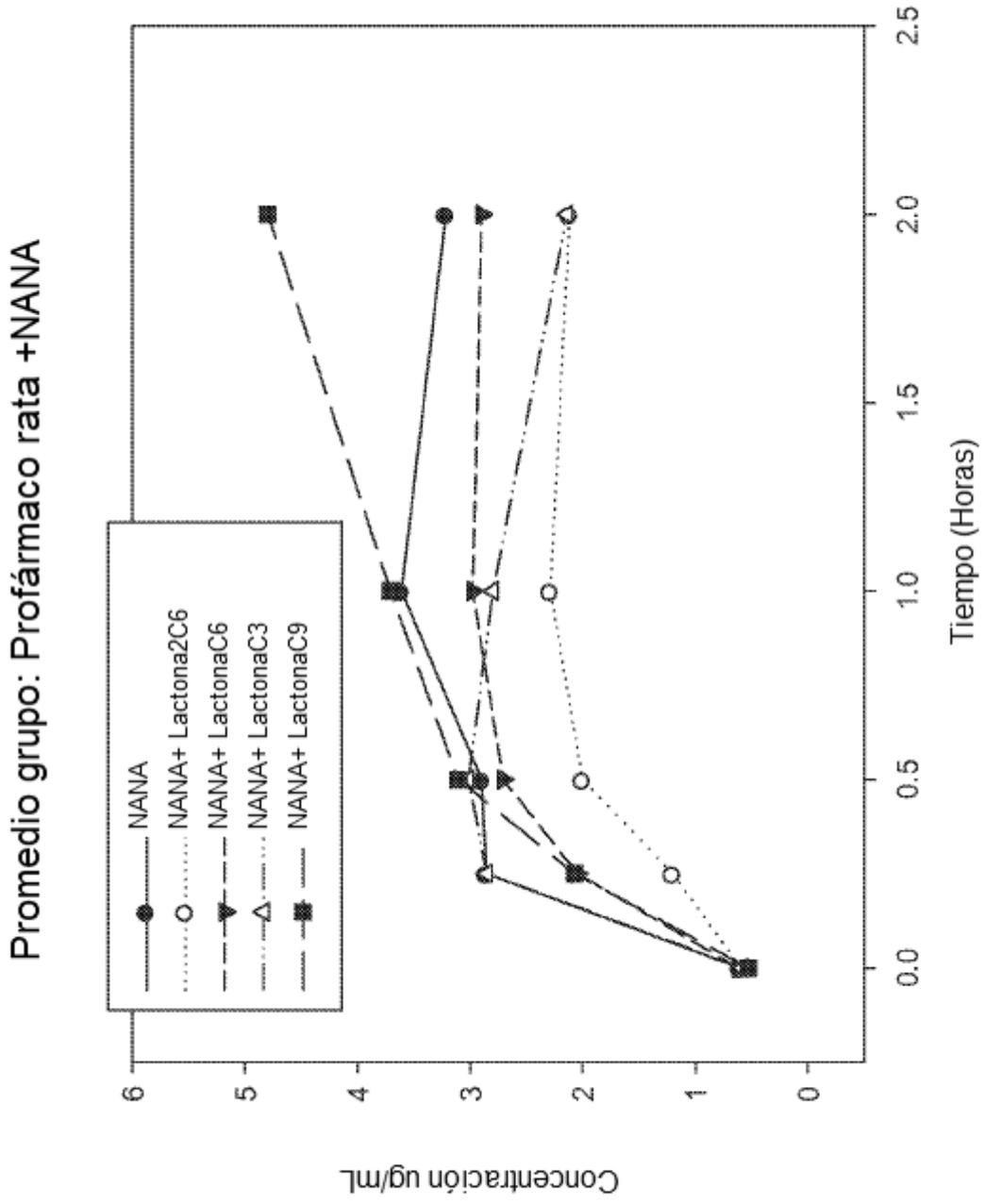


FIGURA 3A

Promedio grupo: Profármacos rata vs NANA

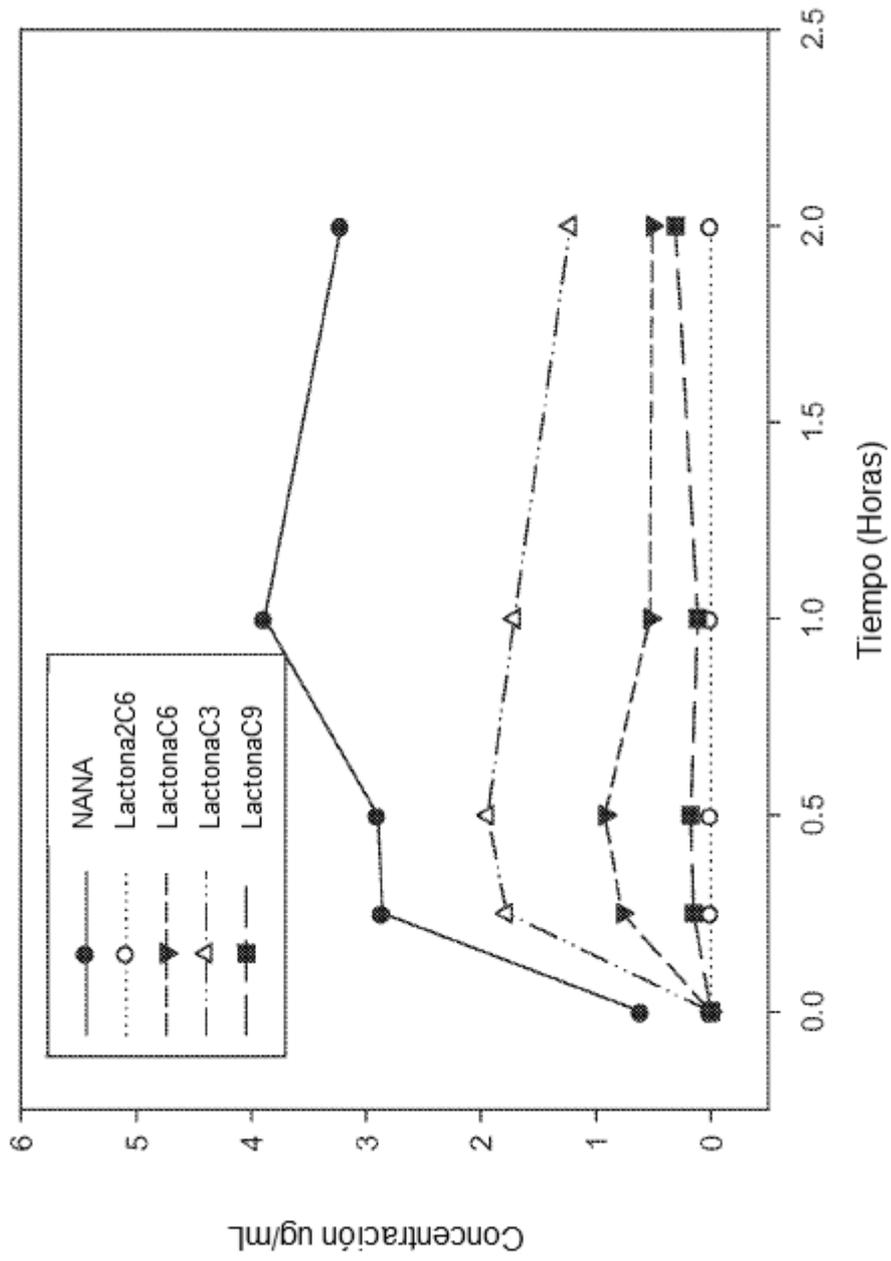


FIGURA 3B

Promedio grupo: Profármaco rata + NANA

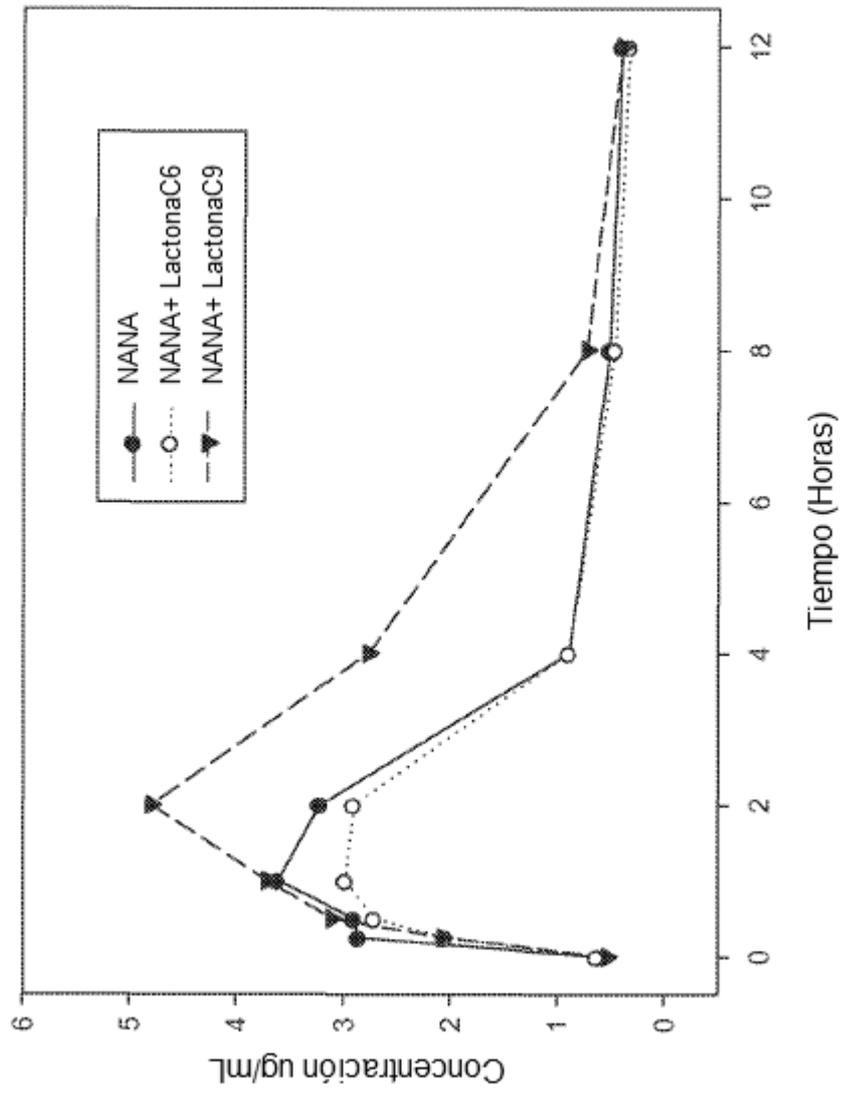


FIGURA 3C

Promedio grupo: Profármaco rata vs NANA

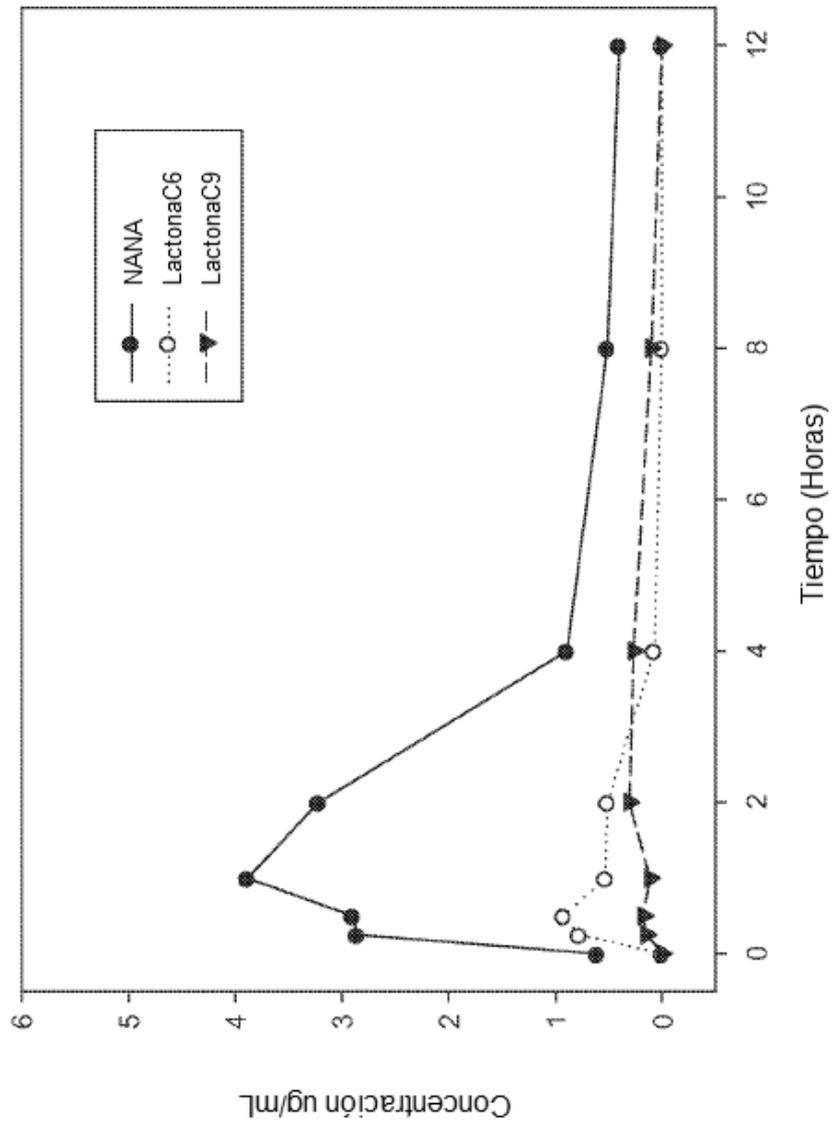


FIGURA 3D

Niveles NANA/Profármaco

en suero de rata después de una dosis única de SA-API o profármacos (promedio grupo = 3)

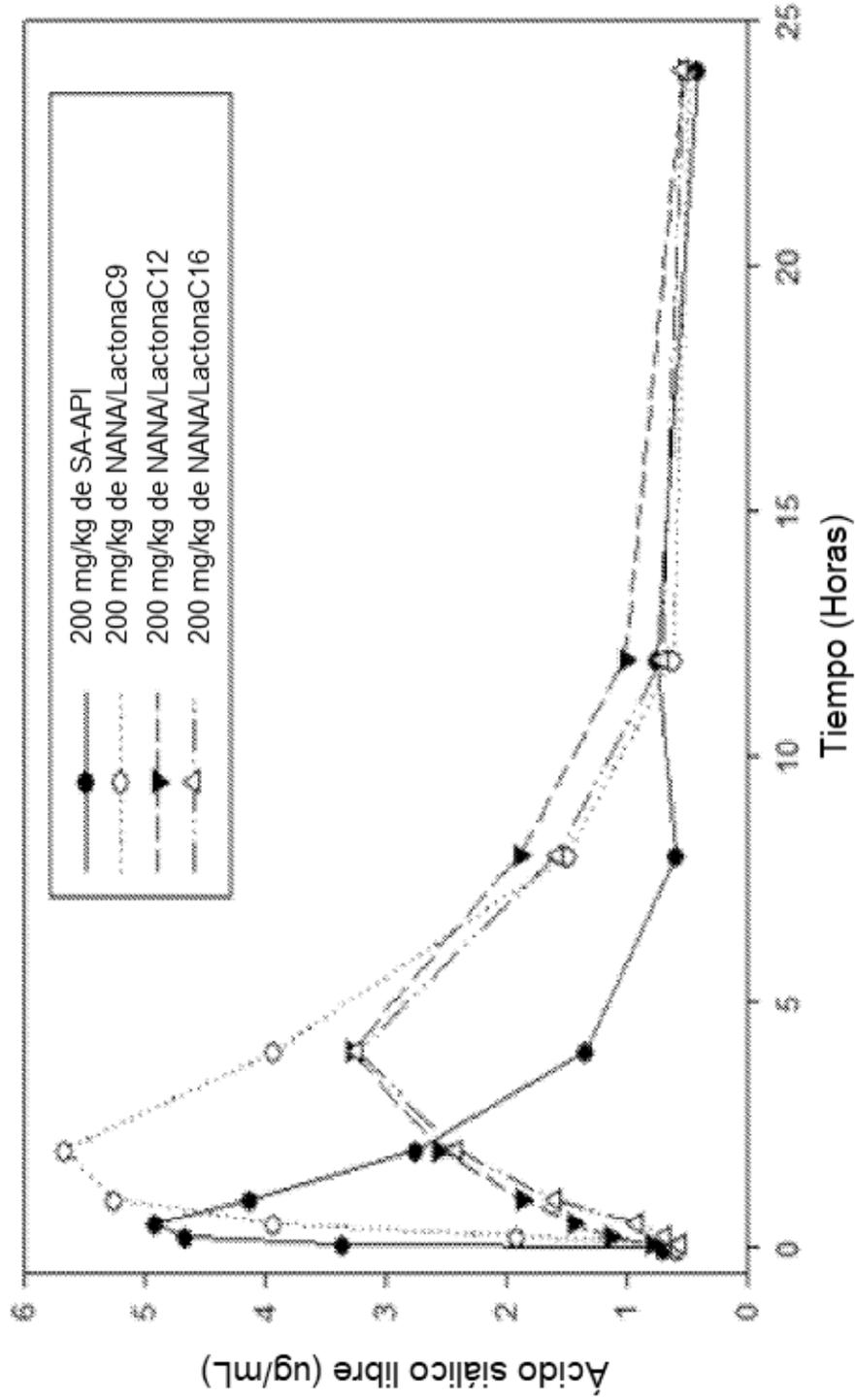


FIGURA 4A

Niveles NANA

en suero de rata después de una dosis única de SA-API o profármacos (promedio grupo = 3)

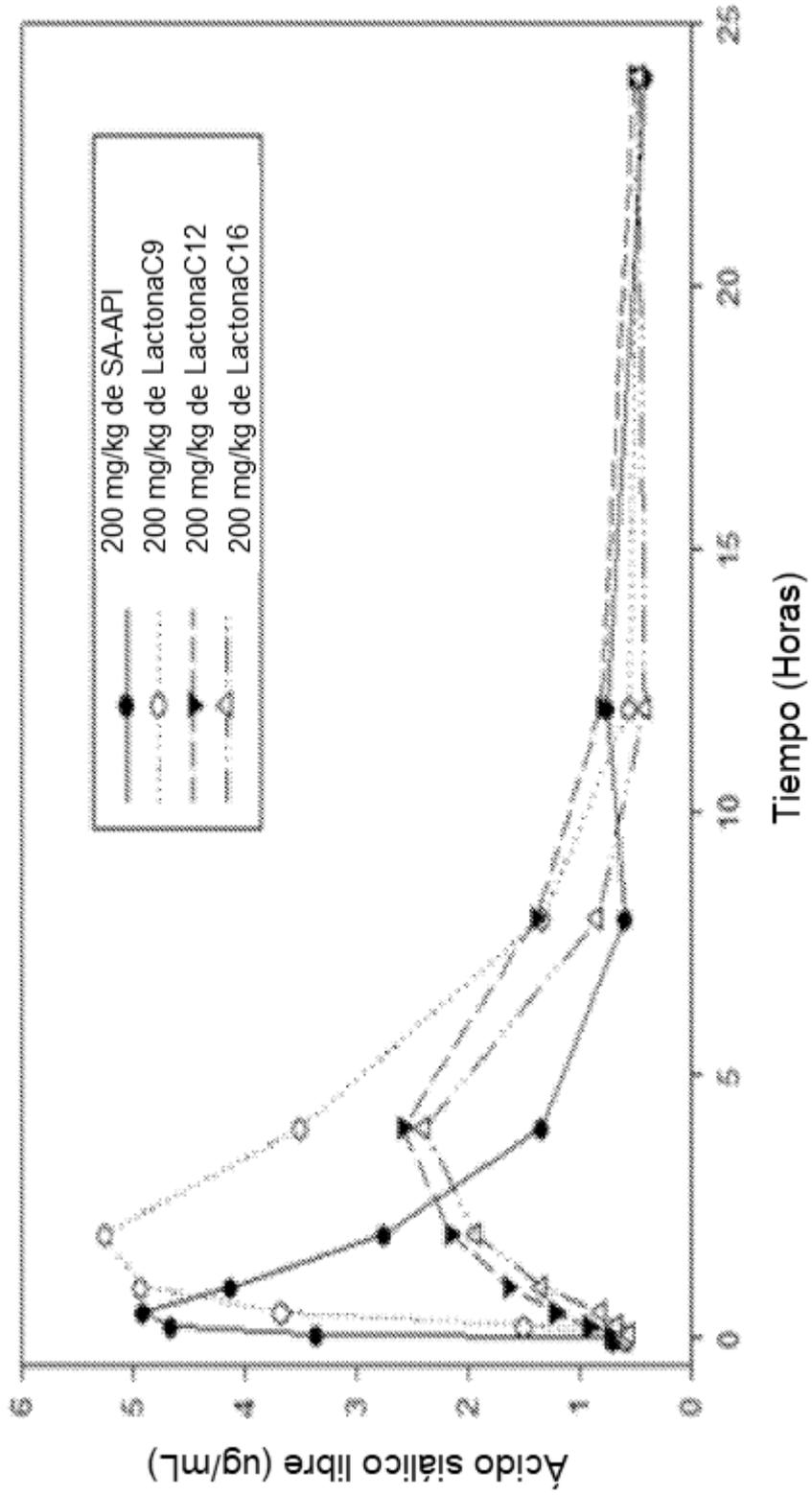


FIGURA 4B

Profármaco sin escindir Vs SA-API

en suero de rata después de una dosis única de SA-API o profármacos (promedio grupo = 3)

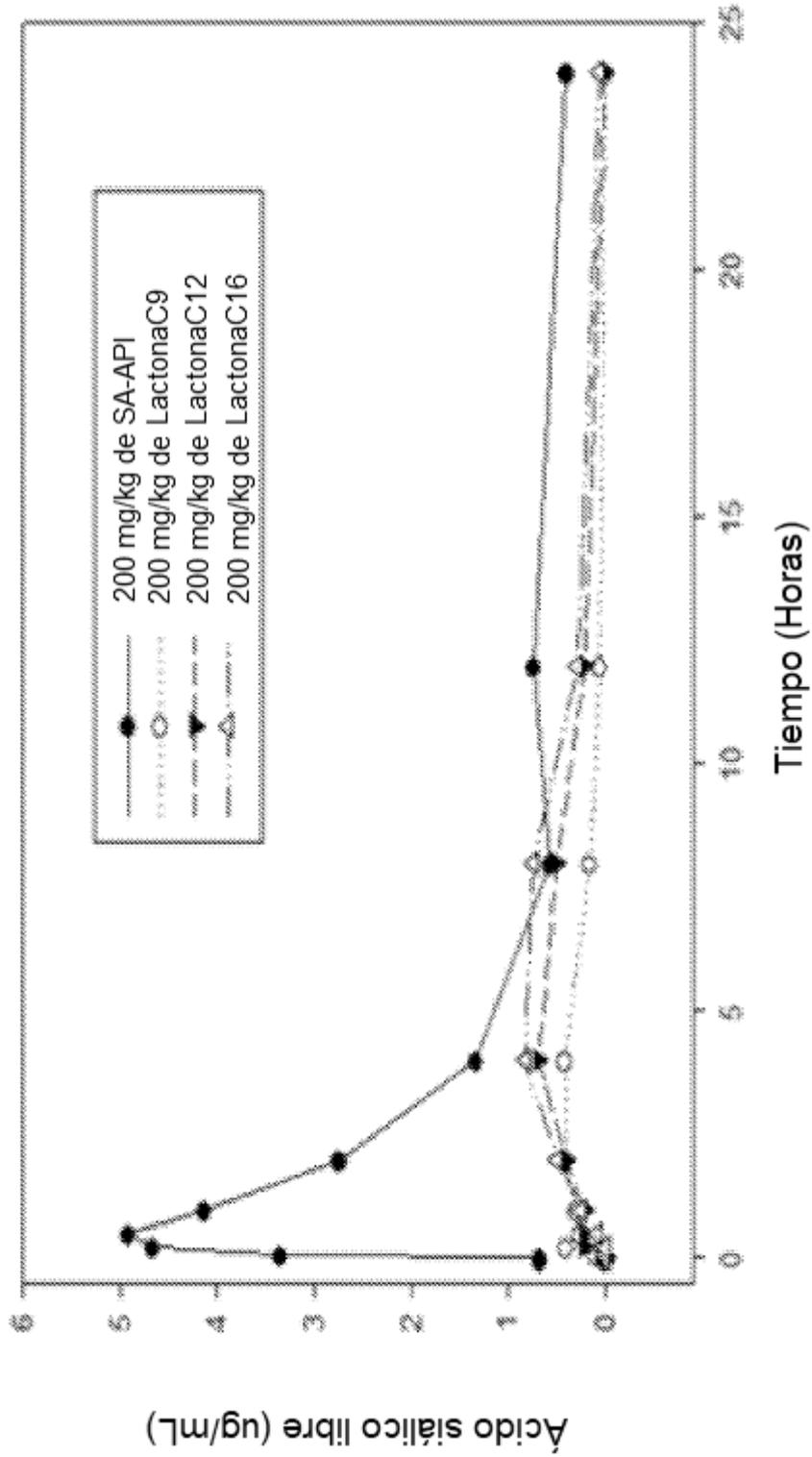


FIGURA 4C

Niveles NANA/Profármaco

en suero de rata después de una dosis única de SA-API o profármacos

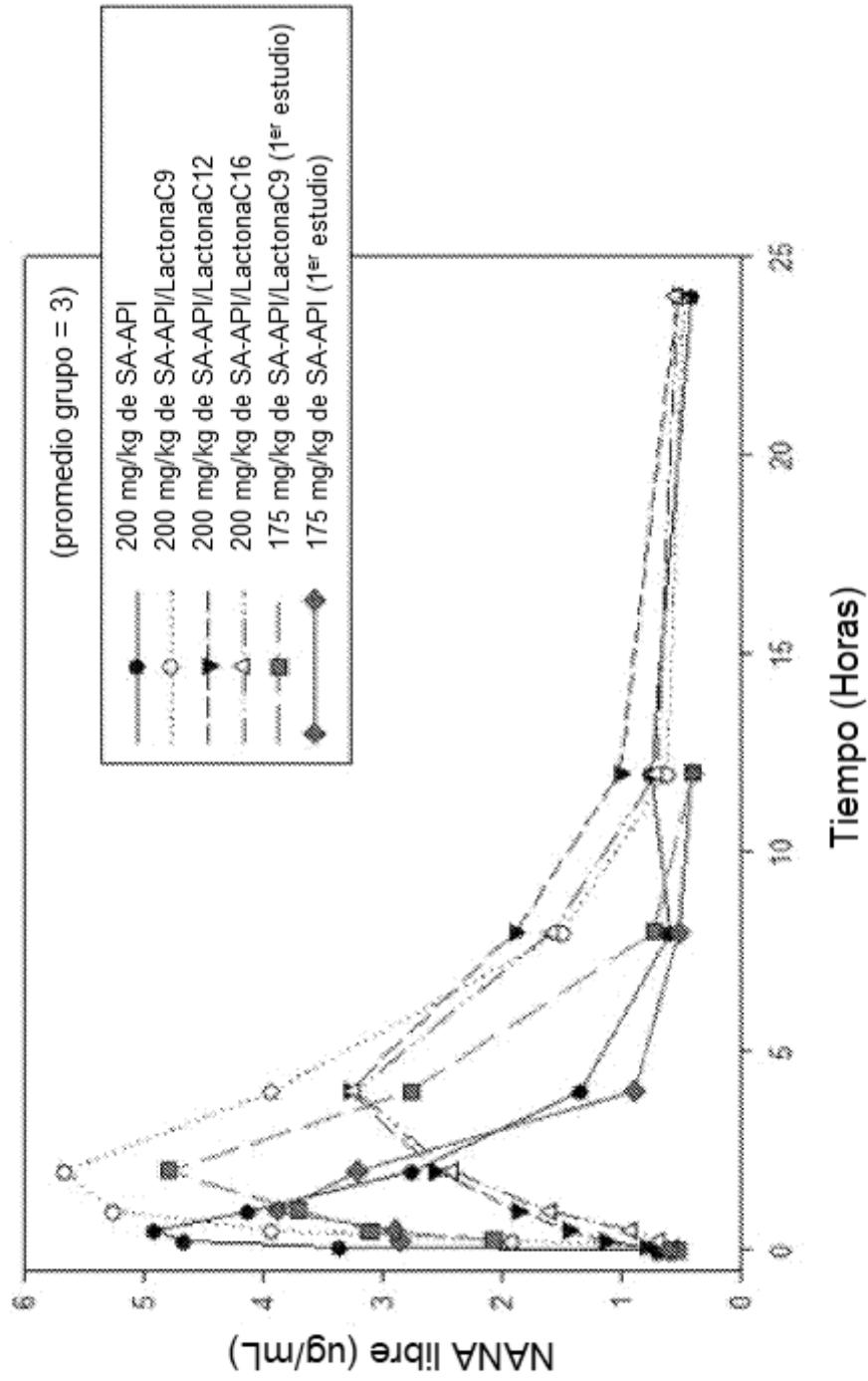


FIGURA 4D