

TRADUZIONE DEL TESTO DEL BREVETTO EUROPEO

No. 2 970 101

a nome: Alkermes Pharma Ireland Limited

con sede a: Dublin 4 / Irlanda

dal titolo: PROFARMACI DI FUMARATI E LORO USO NEL
TRATTAMENTO DI VARIE MALATTIE

DESCRIZIONE

DOMANDE CORRELATE

Questa domanda rivendica la priorità della Domanda Provvisoria US No. 61/782,445, depositata il 14 marzo 2013, e della Domanda Provvisoria US No. 61/934,365, depositate il 31 gennaio 2014.

CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione si riferisce a vari profarmaci di monometilfumarato come definito nelle rivendicazioni. In particolare, la presente invenzione si riferisce a derivati di monometilfumarato come definito nelle rivendicazioni che offrono proprietà migliorate rispetto a dimetilfumarato. L'invenzione si riferisce inoltre all'uso di detti composti in metodi di trattamento di varie malattie.

FONDAMENTO DELL'INVENZIONE

Gli esteri di acido fumarico (FAE) sono approvati in

Germania per il trattamento della psoriasi, sono valutati negli Stati Uniti per il trattamento della psoriasi e della sclerosi multipla, e sono stati proposti per l'uso nel trattamento di un'ampia serie di malattie immunologiche, autoimmuni, e infiammatorie, e WO2010022177 descrive derivati del Fumarato utili per il trattamento della sclerosi multipla. I FAE e altri derivati dell'acido fumarico sono stati proposti per l'uso nel trattamento di un'ampia varietà di malattie e condizioni comportanti processi immunologici, autoimmuni, e/o infiammatori includenti psoriasi (Joshi e Strebel, WO 1999/49858; Brevetto US No. 6,277,882; Mrowietz e Asadullah, *Trends Mol Med* 2005, 111(1), 43-48; e Yazdi e Mrowietz, *Clinics Dermatology* 2008, 26, 522-526); asma e malattie polmonari croniche ostruttive (Joshi et al., WO 2005/023241 e US 2007/0027076); insufficienza cardiaca comprendente insufficienza ventricolare sinistra, infarto miocardico e angina pectoris (Joshi et al., WO 2005/023241; Joshi et al., US 2007/0027076); malattie mitocondriali e neurodegenerative come ad esempio morbo di Parkinson, morbo di Alzheimer, morbo di Huntington, retinopatia pigmentosa e encefalomiopatia mitocondriale (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, US

2006/0205659, Brevetto US No. 6,509,376, Brevetto US No. 6,858,750, e Brevetto US No. 7,157,423); trapianto (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, US 2006/0205659, Brevetto US No. 6,359,003, Brevetto US No. 6,509,376, e Brevetto US No. 7,157,423; e Lehmann et al., *Arch Dermatol Res* 2002, 294, 399-404); malattie autoimmuni (Joshi e Strebel, WO 2002/055063, Brevetto US No. 6,509,376, Brevetto US No. 7,157,423, e US 2006/0205659) comprendenti sclerosi multipla (MS) (Joshi e Strebel, WO 1998/52549 e Brevetto US No. 6,436,992; Went e Lieberburg, US 2008/0089896; Schimrigk et al., *Eur J Neurology* 2006, 13, 604-610; e Schilling et al., *Clin Experimental Immunology* 2006, 145, 101-107); ischemia e danno da riperfusione (Joshi et al., US 2007/0027076); danno genomico indotto dagli AGE (Heidland, WO 2005/027899); malattie infiammatorie intestinali come ad esempio morbo di Crohn e colite ulcerosa; artrite; e altre (Nilsson et al., WO 2006/037342 e Nilsson e Muller, WO 2007/042034).

Il Fumaderm[®], una compressa enterica rivestita contenente una miscela di sali di monoetilfumarato e dimetilfumarato (DMF) che è rapidamente idrolizzato a monometilfumarato, considerato il principale metabolita attivo, è stato approvato in Germania nel

1994 per il trattamento della psoriasi. Il Fumaderm® è suddiviso in tre somministrazioni con 1-2 grammi/giorno somministrati per il trattamento della psoriasi. Il Fumaderm® presenta un elevato grado di variabilità tra pazienti per quanto riguarda l'assorbimento del farmaco, e il cibo riduce fortemente la biodisponibilità. Si ritiene che l'assorbimento avvenga nel piccolo intestino con livelli massimi raggiunti da 5 a 6 ore dopo la somministrazione orale. Effetti collaterali significativi si verificano nel 70-90% di pazienti (Brewer e Rogers, *Clin Expt'l Dermatology* 2007, 32, 246-49; e Hoefnagel et al., *Br J Dermatology* 2003, 149, 363-369). Effetti collaterali dell'attuale terapia con i FAE includono disturbi gastrointestinali, comprendenti nausea, vomito, diarrea e/o arrossamento transitorio della pelle.

La sclerosi multipla (MS) è una malattia autoimmune con l'attività autoimmune diretta verso antigeni del sistema nervoso centrale (SNC). La malattia è caratterizzata da infiammazione in parti del SNC, portante alla perdita del rivestimento mielinico attorno agli assoni neuronali (graduale demielinizzazione), alla perdita assonale, e alla morte finale dei neuroni, degli oligodendrociti e

delle cellule gliali.

Il dimetilfumarato (DMF) è il componente attivo della terapia sperimentale, il BG-12, studiato per il trattamento della MS recidivante remittente (RRMS). In uno studio di Fase IIb della RRMS, il BG-12 riduce significativamente le lesioni cerebrali captanti gadolinio. In studi preclinici, è stato mostrato che la somministrazione di DMF inibisce l'infiammazione del SNC nell'EAE del topo e del ratto. È stato inoltre trovato che il DMF può inibire le attivazioni della astrogliosi e della microglia associate all'EAE. *Si veda, per esempio, la Domanda US Pubblicata No. 2012/0165404.*

Vi sono quattro tipi clinici principali di MS: 1) MS recidivante remittente (RRMS), caratterizzata da recidive chiaramente definite con pieno recupero o con sequele e deficit residuo nel recupero; da periodi tra le recidive della malattia caratterizzate da una mancanza di progressione della malattia; 2) MS secondaria progressiva (SPMS), caratterizzata da un corso iniziale recidivante remittente seguito da progressione con o senza recidive occasionali, da lievi remissioni, e plateau; 3) MS primaria progressiva (PPMS), caratterizzata dalla progressione della malattia,

dalla comparsa con plateau occasionali e lievi miglioramenti temporanei consentiti; e 4) MS recidivante progressiva (PRMS), caratterizzata dall'insorgenza progressiva della malattia, con chiare recidive acute, con o senza pieno recupero; da periodi tra le recidive caratterizzati da progressione continua.

Clinicamente, la malattia si presenta più spesso come malattia recidivante remittente, e in un grado minore come progressione costante di disabilità neurologica. La MS recidivante remittente (RRMS) si presenta nella forma di attacchi ricorrenti di disfunzione neurologica focale o multifocale. Gli attacchi possono avvenire, diminuire, e ripresentarsi, apparentemente in modo casuale per molti anni. La remissione è spesso incompleta e poiché a un attacco ne segue un altro, ne consegue una graduale progressione verso il basso con deficit neurologico permanente crescente. Il corso usuale della RRMS è caratterizzato da recidive ripetute associate, per la maggior parte dei pazienti, all'insorgenza finale della progressione della malattia. Il corso successivo della malattia è imprevedibile, sebbene la maggior parte dei pazienti con una malattia recidivante remittente sviluppi

alla fine una malattia secondaria progressiva. Nella fase recidivante remittente, le recidive si alternano a periodi di inattività clinica, e possono o possono non essere caratterizzate da sequele secondo la presenza di deficit neurologici tra gli episodi. I periodi tra le recidive durante la fase recidivante remittente sono clinicamente stabili. D'altra parte, i pazienti con MS progressiva presentano un aumento costante dei deficit come sopra definito, e dall'insorgenza o dopo un periodo di episodi, ma questa designazione non preclude l'ulteriore verificarsi di nuove recidive.

Nonostante quanto sopra, il dimetilfumarato è anche associato a svantaggi significativi.

Per esempio, è noto che il dimetilfumarato provoca effetti collaterali nella somministrazione orale, come ad esempio arrossamento e eventi gastrointestinali, comprendenti nausea, diarrea, e/o dolore addominale superiore nei soggetti. *Si veda, per esempio, Gold et al., N. Eng. J. Med, 2012, 367(12), 1098-1107.* Il dimetilfumarato è suddiviso in due o tre somministrazioni con una dose giornaliera totale da circa 480 mg a circa 1 grammo o più.

Inoltre, nell'uso di un farmaco per una terapia a

lungo termine è desiderabile che il farmaco sia formulato in modo che sia idoneo per la somministrazione una volta o due volte al giorno in modo da favorire l'adesione del paziente. È ancora più desiderabile una frequenza di dosaggio pari o inferiore a una volta al giorno.

Un altro problema con una terapia a lungo termine è rappresentato dal requisito di determinare una dose ottimale che può essere tollerata dal paziente. Se tale dose non viene determinata, ciò può portare a una diminuzione dell'efficacia del farmaco che è somministrato.

Di conseguenza, è uno scopo della presente invenzione fornire composti e/o composizioni che sono idonei per la somministrazione a lungo termine. È un ulteriore scopo della presente invenzione fornire l'uso di un agente farmaceutico attivo in un modo che consente di ottenere un livello tollerabile dello stato stazionario per il farmaco in un soggetto che è trattato con questo.

A causa degli svantaggi del dimetilfumarato sopra descritti, continua a rimanere una necessità di diminuire la frequenza di dosaggio, di ridurre gli effetti collaterali e/o di migliorare le proprietà fisico-chimiche associate al DMF. Rimane quindi una

reale necessità nel trattamento di malattie neurologiche, come ad esempio la MS, di un prodotto che mantenga i vantaggi farmacologici del DMF ma che superi i suoi difetti nella formulazione e/o gli effetti dannosi nella somministrazione. La presente invenzione è indirizzata a queste necessità.

BREVE DESCRIZIONE DEI DISEGNI

La Figura 1 illustra l'idrolisi del Composto 16 a pH 7,9, 25 °C, mostrante la regione vinilica, come osservato mediante NMR per 90 minuti.

La Figura 2 illustra l'idrolisi del Composto 16 a pH 7,9, 25 °C, mostrante la regione vinilica, come osservato mediante NMR per 19 ore

La Figura 3 illustra l'idrolisi del Composto 16 a pH 7,9, 25 °C, mostrante la regione alifatica, come osservato mediante NMR per 19 ore.

La Figure 4 illustra l'idrolisi del Composto di Riferimento A a pH 7,9, 37 °C, mostrante la regione vinilica, come osservato mediante NMR per 15 ore.

La Figura 5 illustra l'idrolisi del Composto di Riferimento A a pH 7,9, 37 °C, mostrante la regione alifatica, come osservato mediante NMR per 15 ore.

La Figura 6 illustra un grafico della perdita di peso in funzione del tempo per il Composto 14 e il DMF.

La Figura 7 illustra la cella unitaria per il Composto 14 cristallino.

SOMMARIO DELL'INVENZIONE

Questa invenzione si riferisce alla scoperta sorprendente e impreveduta di nuovi profarmaci e a metodi correlati utili nel trattamento di malattie neurologiche. I metodi e le composizioni ivi descritti comprendono uno o più profarmaci (*per esempio*, profarmaci amminoalchilici) di monometilfumarato (MMF). I metodi e le composizioni forniscono una quantità terapeuticamente efficace di una parte attiva in un soggetto per un periodo di tempo da almeno circa 8 ore ad almeno circa 24 ore. Più in particolare, i composti dell'invenzione possono essere convertiti *in vivo*, nella somministrazione orale, a monometilfumarato. Nella conversione, la parte attiva (ossia, il monometilfumarato) è efficace nel trattamento di soggetti che sono affetti da una malattia neurologica.

La presente invenzione si riferisce all'uso dei composti come definito nelle rivendicazioni in metodi di trattamento di una malattia neurologica, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente

efficace di detto composto, in modo che sia trattata la malattia.

La presente invenzione si riferisce inoltre all'uso dei composti come definito nelle rivendicazioni in metodi di trattamento della sclerosi multipla, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di detto composto, in modo che sia trattata la sclerosi multipla.

La presente invenzione si riferisce inoltre all'uso dei composti come definito nelle rivendicazioni in metodi di trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente (RRMS), mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di detto composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattata la sclerosi multipla.

La presente invenzione fornisce inoltre i composti come definito nelle rivendicazioni per l'uso in metodi di trattamento della sclerosi multipla secondaria progressiva (SPMS), mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di

un composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattata la sclerosi multipla.

La presente invenzione fornisce inoltre metodi di trattamento della sclerosi multipla primaria progressiva (PPMS), mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattata la sclerosi multipla.

La presente invenzione fornisce inoltre metodi di trattamento della sclerosi multipla recidivante progressiva (PRMS), mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattata la sclerosi multipla.

La presente invenzione fornisce inoltre metodi di trattamento del morbo di Alzheimer, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di

questi di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattato il morbo di Alzheimer.

La presente invenzione fornisce inoltre metodi di trattamento della paralisi cerebrale, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di un composto della formula ivi descritta, o di un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo, in modo che sia trattata la paralisi cerebrale.

La presente invenzione fornisce inoltre composti e composizioni che rendono possibili formulazioni orali a rilascio controllato o prolungato migliorate. In particolare, è somministrato il dimetilfumarato due o tre volte al giorno per il trattamento della sclerosi multipla recidivante remittente. Al contrario, i composti e le composizioni della presente invenzione possono rendere possibili formulazioni con una durata modificata dell'efficacia terapeutica per la riduzione delle percentuali di recidive in soggetti con sclerosi multipla. Per esempio, i presenti

composti e le presenti composizioni forniscono quantità terapeuticamente efficaci di monometilfumarato in soggetti per almeno circa 8 ore, almeno circa 12 ore, almeno circa 16 ore, almeno circa 20 ore o almeno circa 24 ore.

La presente invenzione fornisce inoltre composti, composizioni e metodi che possono avere come risultato effetti collaterali diminuiti nella somministrazione a un soggetto rispetto a dimetilfumarato. Per esempio, l'irritazione gastrica e l'arrossamento sono noti effetti collaterali della somministrazione orale di dimetilfumarato in alcuni soggetti. I composti, le composizioni e i metodi della presente invenzione possono essere usati in soggetti che hanno subito tali effetti collaterali o che sono a rischio di sviluppare questi.

La presente invenzione fornisce inoltre composti e composizioni che presentano stabilità fisica migliorata rispetto a dimetilfumarato. In particolare, è noto nella tecnica che il dimetilfumarato subisce la sublimazione in condizioni di temperatura ambiente ed elevata. I composti dell'invenzione possiedono una maggiore stabilità fisica rispetto dimetilfumarato in condizioni di temperatura e di umidità relativa

controllate. In particolare, in una forma di realizzazione i composti della formula ivi descritta presentano una sublimazione diminuita rispetto a dimetilfumarato.

Inoltre, è anche noto che il dimetilfumarato è un irritante al contatto. Si veda per esempio, la Scheda dei Dati di Sicurezza dei Materiali per DMF. In una forma di realizzazione, i composti della presente invenzione presentano un'irritazione al contatto ridotta rispetto a dimetilfumarato. Per esempio, i composti della formula ivi descritta presentano un'irritazione al contatto ridotta rispetto a dimetilfumarato.

La presente invenzione fornisce inoltre composti e composizioni che presentano un effetto sul cibo diminuito rispetto a dimetilfumarato. È noto nella tecnica che la biodisponibilità di dimetilfumarato è ridotta quando somministrato con il cibo. In particolare, in una forma di realizzazione, i composti della formula ivi descritti presentano un effetto sul cibo diminuito rispetto a dimetilfumarato.

Salvo diversamente indicato, tutti i termini tecnici e scientifici ivi usati hanno lo stesso significato comunemente inteso da un tecnico del ramo a cui

pertiene questa invenzione. Nella descrizione, le forme singolari includono anche le plurali, salvo il contesto indichi chiaramente diversamente. Sebbene possano essere usati metodi e materiali simili o equivalenti a quelli ivi descritti nella messa in pratica o nella sperimentazione della presente invenzione, metodi e materiali idonei sono descritti nel seguito. Non è ammesso che i riferimenti ivi citati rappresentino la tecnica nota rispetto all'invenzione rivendicata. Nel caso di conflitto, prevarrà la presente descrizione, comprese le definizioni. Inoltre, i materiali, i metodi e gli esempi sono solo a scopo illustrativo e non devono essere intesi come limitativi.

Altre caratteristiche e vantaggi dell'invenzione saranno chiari dalla seguente descrizione dettagliata e dalle rivendicazioni.

DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

La presente invenzione fornisce nuovi composti e metodi di trattamento di una malattia neurologica mediante la somministrazione di un composto di Formula (III), e di composizioni farmaceutiche contenenti un composto di Formula (III).

La presente invenzione si riferisce inoltre all'uso dei composti come definito nelle rivendicazioni in

metodi per il trattamento della psoriasi, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di detto composto, o di un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

La malattia neurologica può essere la sclerosi multipla. La presente invenzione fornisce inoltre l'uso di un composto di Formula (III), o di un sale farmaceuticamente accettabile di questo, per la preparazione di un medicamento utile per il trattamento di una malattia neurologica.

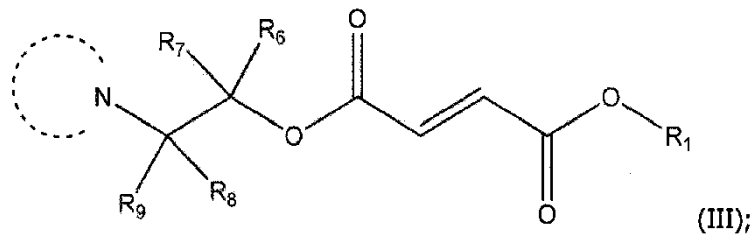
Secondo la presente invenzione, una malattia neurologica è un disturbo del cervello, del midollo spinale o dei nervi in un soggetto. In una forma di realizzazione, la malattia neurologica è caratterizzata dalla demielinizzazione, o dalla degenerazione del rivestimento mielinico, del sistema nervoso centrale. Il rivestimento mielinico facilita la trasmissione degli impulsi nervosi attraverso una fibra nervosa o un assone. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è selezionata dal gruppo costituito da sclerosi multipla, morbo di Alzheimer, paralisi cerebrale, lesione del midollo spinale, sclerosi laterale Amiotrofica (SLA), ictus cerebrale, morbo

di Huntington, morbo di Parkinson, neurite ottica, malattia di Devic, mielite trasversa, encefalomielite acuta disseminata, adrenoleucodistrofia e adrenomieloneuropatia, polineuropatia demielinizzante infiammatoria acuta (AIDP), polineuropatia demielinizzante infiammatoria cronica (CIDP), mielite trasversa acuta, leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), encefalomielite acuta disseminata (ADEM), e altri disturbi ereditari, come ad esempio leucodistrofie, atrofia ottica di Leber, e malattia di Charcot-Marie-Tooth. In alcune forme di realizzazione, il disturbo neurologico è una malattia autoimmune. In una forma di realizzazione, la malattia neurologica è la sclerosi multipla. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è l'ictus cerebrale. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è il morbo di Alzheimer. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è la paralisi cerebrale. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è la lesione del midollo spinale. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è la SLA. In un'altra forma di realizzazione, la malattia neurologica è il morbo di Huntington. *Si vedano per*

esempio il Brevetto US No. 8,007,826, WO2005/099701 e WO2004/082684.

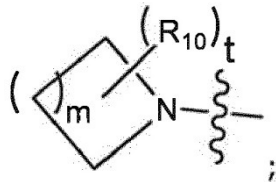
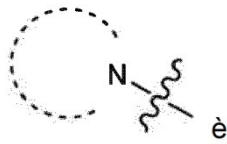
In un'ulteriore forma di realizzazione, la presente invenzione fornisce l'uso dei composti, come definito nelle rivendicazioni, in metodi per il trattamento di una malattia o di un sintomo di una malattia ivi descritta, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi, di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (III), o di un sale farmaceuticamente accettabile di questo. La presente invenzione fornisce inoltre l'uso di un composto di Formula (III), o di un sale farmaceuticamente accettabile di questo, per la preparazione di un medicamento utile per il trattamento di una malattia o di un sintomo di una malattia ivi descritta.

La presente invenzione fornisce un composto di Formula (III), o un sale farmaceuticamente accettabile di questo, e l'uso di detto composto in un metodo per il trattamento di una malattia neurologica, mediante la somministrazione a un soggetto che necessita di questi di una quantità terapeuticamente efficace di un composto di Formula (III), o di un sale farmaceuticamente accettabile di questo:



in cui:

R_1 è alchile C_1-C_6 non sostituito;



m è 0, 1, 2, o 3;

t è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o 10;

R_6 , R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno, indipendentemente, H, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito, alchenile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, alchinile C_2-C_6 sostituito o non sostituito o $C(O)OR_a$; e

R_a è H o alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito; e ciascun R_{10} è, indipendentemente, H, alogeno, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito, alchenile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, alchinile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o eteroarile sostituito o non sostituito

comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S;

o, in alternativa, due R_{10} legati allo stesso atomo di carbonio, insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati, formano un carbonile, un carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, un eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o un eteroarile sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S;

o, in alternativa, due R_{10} legati ad atomi differenti, insieme agli atomi a cui essi sono legati, formano un carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, un eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o un eteroarile sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S.

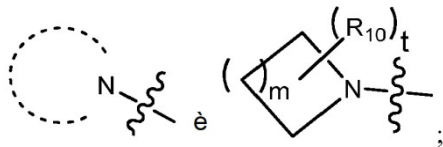
Per esempio, la malattia neurologica è la sclerosi multipla.

Per esempio, la malattia neurologica è la sclerosi multipla recidivante remittente (RRMS).

Per esempio, nel composto di Formula (III) R_1 è metile.

Per esempio, nel composto di Formula (III) R_1 è etile.

Nel composto di Formula (III),



Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 è alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito e R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 è alchile C_1-C_6 non sostituito e R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_8 è alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito e R_6 , R_7 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_8 è alchile C_1-C_6 non sostituito e R_6 , R_7 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 e R_8 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito e R_7 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 e R_8 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 non

sostituito e R_7 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 e R_7 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito e R_8 e R_9 sono ciascuno H.

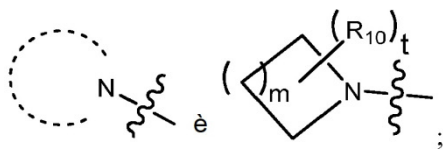
Per esempio, nel composto di Formula (III), R_6 e R_7 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 non sostituito e R_8 e R_9 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_8 e R_9 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito, e R_6 e R_7 sono ciascuno H.

Per esempio, nel composto di Formula (III), R_8 e R_9 sono ciascuno, indipendentemente, alchile C_1-C_6 non sostituito, e R_6 e R_7 sono ciascuno H.

In una forma di realizzazione di Formula (III):

R_1 è alchile C_1-C_6 non sostituito;



m è 0, 1, 2, o 3;

t è 2, 4, o 6;

R_6 , R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno, indipendentemente, H, alchile C_1-C_6 non sostituito, o $C(O)OR_a$, in cui R_a è H o alchile C_1-C_6 non sostituito; e

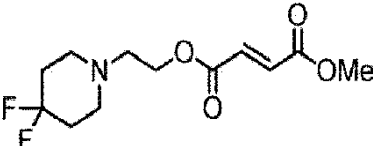
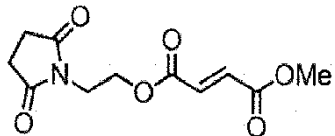
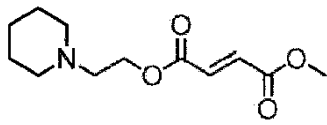
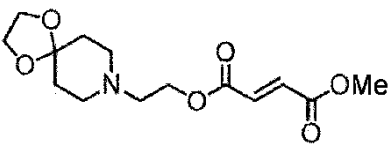
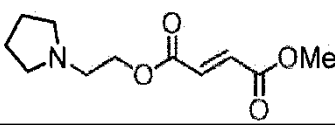
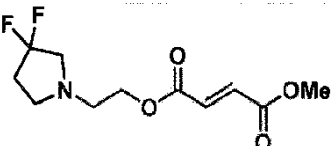
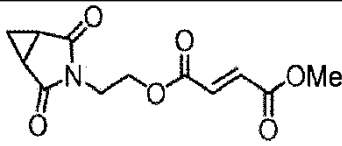
due R_{10} legati allo stesso atomo di carbonio, insieme

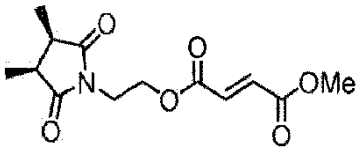
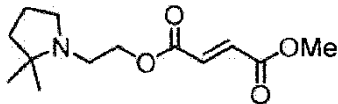
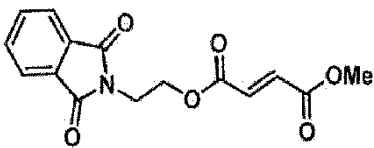
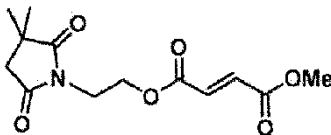
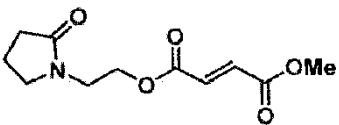
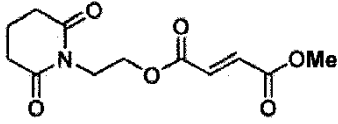
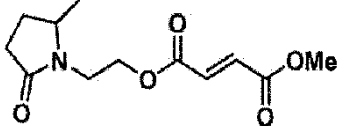
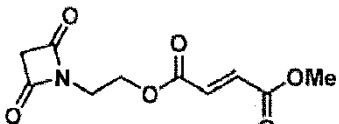
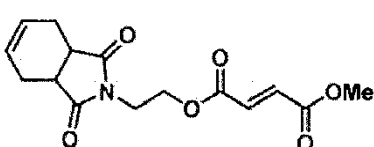
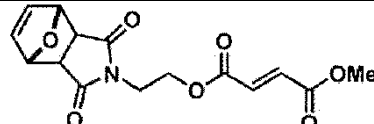
all'atomo di carbonio a cui essi sono legati, formano un carbonile.

Per esempio, il composto è un composto ivi elencato in Tabella 1.

Composti rappresentativi della presente invenzione includono i composti elencati in Tabella 1 e in Tabella 2.

Tabella 1.

5	
14	
15	
17	
18	
21	
22	

23	
24	
36	
37	
38	
53	
54	
56	
63	
65	

A⁻ è un anione farmaceuticamente accettabile.

La presente invenzione fornisce inoltre composizioni farmaceutiche comprendenti uno o più composti di Formula (III) e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili.

In una forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione a rilascio controllato comprendente un composto di Formula (III) e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili, in cui la composizione a rilascio controllato fornisce una quantità terapeuticamente efficace di monometilfumarato a un soggetto. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione a rilascio controllato comprendente un composto di Formula (III) e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili, in cui la composizione a rilascio controllato fornisce una quantità terapeuticamente efficace di monometilfumarato a un soggetto da almeno circa 8 ore ad almeno circa 24 ore. In un'altra forma di realizzazione, la composizione farmaceutica è una composizione a rilascio controllato comprendente un composto di Formula (III) e uno o più veicoli farmaceuticamente accettabili, in cui la composizione a rilascio controllato fornisce una quantità terapeuticamente

efficace di monometilfumarato a un soggetto per almeno circa 8 ore, almeno circa 10 ore, almeno circa 12 ore, almeno circa 13 ore, almeno circa 14 ore, almeno circa 15 ore, almeno circa 16 ore, almeno circa 17 ore, almeno circa 18 ore, almeno circa 19 ore, almeno circa 20 ore, almeno circa 21 ore, almeno circa 22 ore, almeno circa 23 ore o almeno circa 24 ore o più a lungo. Per esempio, per almeno circa 18 ore. Per esempio, per almeno circa 12 ore. Per esempio, per più di 12 ore. Per esempio, per almeno circa 16 ore. Per esempio, per almeno circa 20 ore. Per esempio, per almeno circa 24 ore.

In un'altra forma di realizzazione, un composto di Formula (III) è efficacemente convertito in una specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale. Per esempio, circa il 50 per cento di moli, circa il 55 per cento di moli, circa il 60 per cento di moli, circa il 65 per cento di moli, circa il 70 per cento di moli, circa il 75 per cento di moli, circa l'80 per cento di moli, circa l'85 per cento di moli, circa il 90 per cento di moli, o più del 90 per cento di moli della dose totale di un composto di Formula (III) somministrato è convertito in monometilfumarato nella somministrazione orale. In un'altra forma di

realizzazione, un composto di Formula (III) è convertito nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale più efficacemente rispetto a dimetilfumarato. In un'altra forma di realizzazione, un composto di Formula (III) è convertito nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale più efficacemente rispetto a uno o più dei composti descritti in US 8,148,414. Per esempio, un composto di Formula (III) è essenzialmente convertito completamente nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale.

In un'altra forma di realizzazione, uno qualsiasi dei composti sopra esemplificati secondo l'invenzione è efficacemente convertito nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale. Per esempio, circa il 50 per cento, circa il 55 per cento, circa il 60 per cento, circa il 65 per cento, circa il 70 per cento, circa il 75 per cento, circa l'80 per cento, circa l'85 per cento, circa il 90 per cento, o più del 90 per cento della dose totale di uno qualsiasi dei composti sopra esemplificati secondo l'invenzione somministrato è convertito in monometilfumarato nella somministrazione orale. In un'altra forma di

realizzazione, uno qualsiasi dei composti sopra esemplificati secondo l'invenzione è convertito nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale più efficacemente rispetto a dimetilfumarato. In un'altra forma di realizzazione, uno qualsiasi dei composti sopra esemplificati secondo l'invenzione è convertito nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale più efficacemente rispetto a uno o più dei composti descritti in US 8,148,414. Per esempio, uno qualsiasi dei composti sopra esemplificati secondo l'invenzione è convertito completamente nella specie attiva, ossia monometilfumarato, nella somministrazione orale.

Affinché un farmaco raggiunga il suo effetto terapeutico, è necessario mantenere il livello richiesto di concentrazione sanguigna o plasmatica. Molti farmaci, comprendenti il dimetilfumarato, devono essere somministrati più volte al giorno per mantenere la concentrazione richiesta. Inoltre, anche con somministrazioni multiple di tale farmaco al giorno, le concentrazioni sanguigne o plasmatiche del principio attivo possono ancora variare nel tempo, ossia in certi punti temporali tra le somministrazioni vi sono concentrazioni più elevate

del principio attivo rispetto ad altri momenti. Pertanto, in certi punti temporali pari a un periodo di 24 ore, un paziente può ricevere quantità terapeuticamente efficaci del principio attivo, mentre in altri punti temporali la concentrazione del principio attivo nel sangue può scendere sotto i livelli terapeutici. Ulteriori problemi con tali farmaci includono il fatto che un dosaggio multiplo al giorno spesso influenza negativamente l'adesione del paziente al trattamento. Quindi, è desiderabile avere una forma di dosaggio del farmaco in cui il principio attivo è distribuito in un modo controllato tale per cui possa essere raggiunto un livello costante o sostanzialmente costante di concentrazione sanguigna o plasmatica del principio attivo mediante uno o al massimo due dosaggi al giorno. Di conseguenza, la presente invenzione fornisce formulazioni a rilascio controllato come descritto nel seguito. In generale, tali formulazioni sono note ai tecnici del ramo o sono disponibili mediante l'uso di metodi convenzionali. Come ivi usato, il "rilascio controllato" indica una forma di dosaggio in cui il rilascio del principio attivo è controllato o modificato per un periodo di tempo. Controllato può indicare, per esempio,

prolungato, ritardato o rilascio pulsatile in un tempo particolare. Per esempio, rilascio controllato può indicare che il rilascio del principio attivo è prolungato più a lungo rispetto a quello che sarebbe in una forma di dosaggio a rilascio immediato, ossia almeno per diverse ore.

Come ivi usato, il "rilascio immediato" indica una forma di dosaggio in cui una quantità pari o superiore a circa il 75% del principio attivo è rilasciata entro due ore, o più in particolare, entro un'ora dalla somministrazione. Il rilascio immediato o il rilascio controllato possono inoltre essere caratterizzati dai loro profili di dissoluzione.

Le formulazioni possono inoltre essere caratterizzate dai loro parametri farmacocinetici. Come ivi usati, i "parametri farmacocinetici" descrivono le caratteristiche in vivo del principio attivo nel tempo, comprendenti per esempio la concentrazione plasmatica del principio attivo. Come ivi usata, " C_{max} " indica la concentrazione misurata del principio attivo nel plasma al punto della concentrazione massima. " T_{max} " si riferisce al tempo in cui la concentrazione del principio attivo nel plasma è la più elevata. "AUC" è l'area sottesa

dalla curva di un grafico della concentrazione del principio attivo (tipicamente la concentrazione plasmatica) in funzione del tempo, misurata da un tempo a un altro.

Le formulazioni a rilascio controllato ivi fornite forniscono proprietà e vantaggi desiderabili. Per esempio, le formulazioni possono essere somministrate una volta al giorno, il che è particolarmente desiderabile per i soggetti ivi descritti. La formulazione può fornire molti benefici terapeutici che non sono raggiunti con corrispondenti preparazioni a più breve durata d'azione o a rilascio immediato. Per esempio, la formulazione può mantenere valori di picco plasmatico, per esempio di C_{max} , più bassi, più costanti, in modo da ridurre l'incidenza e la gravità di possibili effetti collaterali.

Le forme di dosaggio a rilascio prolungato rilasciano il loro principio attivo nel tratto gastrointestinale di un paziente per un periodo di tempo prolungato dopo la somministrazione della forma di dosaggio al paziente. Forme di dosaggio particolari includono: (a) quelle in cui il principio attivo è incorporato in una matrice da cui esso è rilasciato mediante diffusione o erosione;

(b) quelle in cui il principio attivo è presente in un nucleo che è rivestito con una membrana controllante la velocità di rilascio; (c) quelle in cui il principio attivo è presente in un nucleo dotato di un rivestimento esterno impermeabile al principio attivo, il rivestimento esterno avente un'apertura (la quale può venire forata) per il rilascio del principio attivo; (d) quelle in cui il principio attivo è rilasciato attraverso una membrana semipermeabile che consente al farmaco di diffondere attraverso la membrana o attraverso pori riempiti di liquido all'interno della membrana; e (e) quelle in cui il principio attivo è presente come complesso di scambio di ionico.

Sarà chiaro ai tecnici del ramo che alcuni dei mezzi di cui sopra per ottenere il rilascio prolungato possono essere combinati, per esempio può essere formata una matrice contenente il composto attivo in un multiparticolato e/o essere rivestita con un rivestimento impermeabile dotato di un'apertura.

Le formulazioni a rilascio pulsatile rilasciano il composto attivo dopo un periodo di tempo prolungato dopo la somministrazione della forma di dosaggio al paziente. Il rilascio può poi essere nella forma di rilascio immediato o prolungato. Questo ritardo può

essere ottenuto mediante il rilascio del farmaco in punti particolari nel tratto gastrointestinale o mediante il rilascio del farmaco dopo un tempo predefinito. Le formulazioni a rilascio pulsatile possono essere nella forma di compresse o di multiparticolati o di una combinazione di entrambi. Forme di dosaggio particolari includono: (a) il rilascio provocato da potenziale osmotico (si veda il Brevetto US No. 3,952,741); (b) compresse a due strati rivestite per compressione (si veda il Brevetto US No. 5,464,633); (c) capsule contenenti un tappo erodibile (si veda il Brevetto US No. 5,474,784); pellet a rilascio sigmoidale (a cui è fatto riferimento nel Brevetto US No. 5,112,621); e (d) formulazioni rivestite con polimeri dipendenti dal pH o contenenti questi, comprendenti gommalacca, derivati di ftalati, derivati di acido poliacrilico e copolimeri di acido crotonico.

Le formulazioni a doppio rilascio possono combinare il principio attivo nella forma di rilascio immediato con un ulteriore principio attivo nella forma di rilascio controllato. Per esempio, può essere formata una compressa bistrato con uno strato contenente un principio attivo a rilascio immediato e con l'altro strato contenente il principio attivo

incorporato in una matrice da cui esso è rilasciato mediante diffusione o erosione. In alternativa, possono essere combinate una o più perle a rilascio immediato con una o più perle che sono rivestite con una membrana controllante la velocità di rilascio in una capsula per fornire una formulazione a doppio rilascio. Le formulazioni a rilascio prolungato in cui il principio attivo è presente in un nucleo dotato di un rivestimento esterno impermeabile al principio attivo, il rivestimento esterno avente un'apertura (la quale può venire forata) per il rilascio del principio attivo, possono essere rivestite con il farmaco nella forma di rilascio immediato per fornire una formulazione a doppio rilascio. Le formulazioni a doppio rilascio possono inoltre combinare il farmaco nella forma di rilascio immediato con un ulteriore farmaco nella forma di rilascio pulsatile. Per esempio, una capsula contenente un tappo erodibile può inizialmente liberare il farmaco, e dopo un periodo di tempo predefinito, rilasciare l'ulteriore farmaco nella forma di rilascio immediato o prolungato.

In alcune forme di realizzazione, le forme di dosaggio da usare possono essere fornite come rilascio controllato per quanto riguarda uno o più

principi attivi in queste, mediante l'uso per esempio di idrossipropilmetilcellulosa, altre matrici polimeriche, gel, membrane permeabili, sistemi osmotici, rivestimenti multistrato, microparticelle, liposomi, o microsfeere o una combinazione di questi per fornire il profilo di rilascio desiderato in percentuali variabili. Formulazioni a rilascio controllato idonee note ai tecnici del ramo, comprendenti quelle ivi descritte, possono essere facilmente selezionate per l'uso con le composizioni farmaceutiche dell'invenzione. Pertanto, forme di dosaggio ad unità singola idonee per somministrazione orale, come ad esempio compresse, capsule, capsule di gelatina, e compresse ovali che sono idonee al rilascio controllato, sono comprese dalla presente invenzione.

La maggior parte delle formulazioni a rilascio controllato è progettata per rilasciare inizialmente una quantità di farmaco che produce immediatamente l'effetto terapeutico desiderato, e che rilascia gradualmente e continuamente ulteriori quantità di farmaco per mantenere questo livello di effetto terapeutico per un periodo di tempo prolungato. Al fine di mantenere questo livello di farmaco costante nel corpo, il farmaco deve essere rilasciato dalla

forma di dosaggio a una velocità che sostituirà la quantità di farmaco che viene metabolizzata ed escreta dal corpo.

Il rilascio controllato di un principio attivo deve essere stimolato da vari induttori, per esempio il pH, la temperatura, enzimi, la concentrazione, o altre condizioni fisiologiche o altri composti.

Le formulazioni in polvere e granulari di una preparazione farmaceutica dell'invenzione possono essere preparate mediante l'uso di metodi noti. Tali formulazioni possono essere somministrate direttamente a un soggetto, usate per esempio per formare compresse, per riempire capsule, o per preparare una sospensione o una soluzione acquosa o oleosa mediante l'addizione a questa di un veicolo acquoso o oleoso. Ciascuna di queste formulazioni può inoltre comprendere uno o più di un agente disperdente, un agente bagnante, un agente sospendente, e un conservante. In queste formulazioni possono inoltre essere inclusi ulteriori eccipienti, come ad esempio riempitivi, dolcificanti, aromatizzanti, o agenti coloranti.

Una formulazione di una composizione farmaceutica dell'invenzione idonea per somministrazione orale può essere preparata o confezionata nella forma di

un'unità discreta di dosaggio solido comprendente, ma non in via limitativa, una compressa, una capsula dura o molle, un cachet, una pasticca, o una pastiglia, contenenti ciascuno una quantità di principio attivo predefinita. In una forma di realizzazione, una formulazione di una composizione farmaceutica dell'invenzione idonea per somministrazione orale è rivestita con un rivestimento enterico.

Una compressa comprendente il principio attivo può essere realizzata, per esempio, mediante compressione o stampaggio del principio attivo, opzionalmente con uno o più ulteriori ingredienti. Le compresse pressate possono essere preparate mediante compressione in un dispositivo idoneo del principio attivo in una forma scorrevole, come ad esempio una polvere o una preparazione granulare, opzionalmente miscelata con uno o più di un legante, un lubrificante, un eccipiente, un agente superficialmente attivo, e un agente disperdente. Le compresse stampate possono essere realizzate mediante stampaggio in un dispositivo idoneo di una miscela del principio attivo, di un veicolo farmaceuticamente accettabile, e almeno di un liquido sufficiente per inumidire la miscela.

Eccipienti farmaceuticamente accettabili usati nella fabbricazione di compresse includono, ma non in via limitativa, diluenti inerti, agenti granulanti e disintegranti, agenti leganti, e agenti lubrificanti. Agenti disperdenti noti includono, ma non in via limitativa, amido di patata e glicolato di amido e sodio. Agenti superficialmente attivi noti includono, ma non in via limitativa, laurilsolfato di sodio e polossameri. Diluenti noti includono, ma non in via limitativa, carbonato di calcio, carbonato di sodio, lattosio, cellulosa microcristallina, fosfato di calcio, idrogenofosfato di calcio, e fosfato di sodio. Agenti granulanti e disintegranti noti includono, ma non in via limitativa, amido di mais e acido alginico. Agenti leganti noti includono, ma non in via limitativa, gelatina, gomma arabica, amido di mais pregelatinizzato, polivinilpirrolidone, e idrossipropilmetilcellulosa. Agenti lubrificanti noti includono, ma non in via limitativa, stearato di magnesio, acido stearico, silice, e talco.

Le compresse possono essere non rivestite, o esse possono essere rivestite mediante l'uso di metodi noti per ottenere la disintegrazione ritardata nel tratto gastrointestinale di un soggetto, fornenti in

tal modo il rilascio prolungato e l'assorbimento del principio attivo. In via esemplificativa, per il rivestimento delle compresse può essere usato un materiale come ad esempio monostearato di glicerile o distearato di glicerile. In via esemplificativa, le compresse possono essere rivestite mediante l'uso di metodi descritti nei Brevetti US No. 4,256,108; 4,160,452; e 4,265,874 per formare compresse a rilascio osmoticamente controllato, opzionalmente con perforazione laser. Le compresse possono inoltre comprendere un dolcificante, un agente aromatizzante, un agente colorante, un conservante, o qualche combinazione di questi, al fine di fornire formulazioni farmaceuticamente ben fatte e appetibili.

Capsule dure comprendenti il principio attivo possono essere realizzate mediante l'uso di una composizione fisiologicamente degradabile, come ad esempio gelatina o HPMC. Tali capsule dure comprendono il principio attivo, e possono inoltre comprendere ulteriori ingredienti comprendenti, per esempio, un diluente solido inerte come ad esempio carbonato di calcio, fosfato di calcio, o caolino.

Capsule di gelatina molle comprendenti il principio attivo possono essere realizzate mediante l'uso di

una composizione fisiologicamente degradabile, come ad esempio gelatina. Tali capsule molli comprendono il principio attivo, il quale può essere miscelato con acqua o un mezzo oleoso come ad esempio olio di arachidi, paraffina liquida, o olio di oliva.

Come ivi usato, è inteso che "alchile", "alchile C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆" o "alchile C₁-C₆" comprende gruppi idrocarburici alifatici saturi a catena continua (lineare) C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ o C₆ e gruppi idrocarburici alifatici saturi a catena ramificata C₃, C₄, C₅ o C₆. Per esempio, è inteso che alchile C₁-C₆ include gruppi alchilici C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ e C₆. Esempi di alchile includono parti aventi da uno a sei atomi di carbonio come ad esempio, ma non in via limitativa, metile, etile, n-propile, i-propile, n-butile, s-butile, t-butile, n-pentile, s-pentile, o n-esile.

In certe forme di realizzazione, un alchile a catena lineare o ramificata ha sei o meno atomi di carbonio (per esempio, C₁-C₆ per la catena lineare, C₃-C₆ per la catena ramificata), e in un'altra forma di realizzazione, un alchile a catena lineare o ramificata ha quattro o meno atomi di carbonio.

Come ivi usato, "ponte alchilico" è inteso che include gruppi idrocarburici alifatici saturi a

catena continua (lineare) C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 e gruppi idrocarburici alifatici saturi a catena ramificata C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Per esempio, è inteso che un ponte alchilico C_1 - C_6 include gruppi di ponti alchilici C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , e C_6 . Esempi di ponte alchilico includono parti aventi da uno a sei atomi di carbonio come ad esempio, ma non in via limitativa, metile ($-\text{CH}_2-$), etile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), n-propile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), i-propile ($-\text{CHCH}_3\text{CH}_2-$), n-butile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), s-butile ($-\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$), i-butile ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$), n-pentile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), s-pentile ($-\text{CHCH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) o n-esile ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$). Il termine "ponte alchilico sostituito" si riferisce a ponti alchilici aventi sostituenti che sostituiscono uno o più atomi di idrogeno su uno o più carboni della catena idrocarburica. Tali sostituenti non modificano l'ibridazione sp^3 dell'atomo di carbonio a cui essi sono legati, e includono quelli elencati nel seguito per "alchile sostituito".

I gruppi "eteroalchilici" sono gruppi alchilici come sopra definito che hanno un atomo di ossigeno, azoto, zolfo o fosforo che sostituisce uno o più atomi di carbonio della catena idrocarburica.

Come ivi usato, il termine "cicloalchile",

“cicloalchile C₃, C₄, C₅, C₆, C₇ o C₈” o “cicloalchile C₃-C₈” è inteso che include anelli idrocarburici aventi da tre a otto atomi di carbonio nella loro struttura ad anello. In una forma di realizzazione, un gruppo cicloalchilico ha cinque o sei carboni nella struttura ad anello.

Il termine “alchile sostituito” si riferisce a parti alchiliche aventi sostituenti che sostituiscono uno o più atomi di idrogeno su uno o più carboni della catena idrocarburica. Tali sostituenti possono includere, per esempio, alchile, alchenile, alchinile, alogeno, idrossile, alchilcarbonilossile, arilcarbonilossile, alcossicarbonilossile, arilossicarbonilossile, carbossilato, alchilcarbonile, arilcarbonile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile, dialchilamminocarbonile, alchiltiocarbonile, alcossile, fosfato, fosfonato, fosfinato, ammino (comprendente alchilammino, dialchilammino, arilammino, diarilammino, e alchilarilammino), acilammino (comprendente alchilcarbonilammino, arilcarbonilammino, carbamoile, e ureido), ammidino, immino, solfidrile, alchiltio, ariltio, tiocarbossilato, solfati, alchilsolfinile, solfonato, sulfamoile, solfonammido, nitro,

trifluorometile, ciano, azido, eterocicliche, alchilarile, o una parte aromatica o eteroaromatica. I cicloalchili possono inoltre essere sostituiti, per esempio, con i sostituenti sopra descritti. Una parte "alchilarilica" o "aralchilica" è un alchile sostituito con un arile (per esempio, fenilmetil(benzile)).

Salvo il numero di carboni sia diversamente indicato, "alchile inferiore" include un gruppo alchilico come sopra definito, avente da uno a sei, o in un'altra forma di realizzazione da uno a quattro, atomi di carbonio nella sua catena idrocarburica. "Alchenile inferiore" e "alchinile inferiore" hanno una lunghezza della catena, per esempio, da due a sei o da due a quattro atomi di carbonio.

"Arile" include gruppi con aromaticità, comprendenti sistemi "coniugati" o policiclici con almeno un anello aromatico. Esempi includono fenile, benzile, naftile, eccetera. I gruppi "eteroarilici" sono gruppi arilici come sopra definito, aventi da uno a quattro eteroatomi nella struttura ad anello, e ad essi può inoltre essere fatto riferimento come "aril eterocicli" o "eteroaromatici". Come ivi usato, il termine "eteroarile" è inteso che include un anello

eterociclico aromatico stabile monociclico a 5, 6, o 7 termini o biciclico a 7, 8, 9, 10, 11 o 12 termini, il quale è costituito da atomi di carbonio e da uno a più eteroatomi, per esempio, 1 o da 1 a 2 o da 1 a 3 o da 1 a 4 o da 1 a 5 o da 1 a 6 eteroatomi, selezionati indipendentemente tra il gruppo costituito da azoto, ossigeno e zolfo. L'atomo di azoto può essere sostituito o non sostituito (ossia, N o NR in cui R è H o altri sostituenti, come definito). Gli eteroatomi azoto e zolfo possono essere opzionalmente ossidati (ossia, N \rightarrow O e S(O)_p, in cui p=1 o 2). Si fa notare che il numero totale di atomi di S e O nell'eteroarile non è superiore a 1.

Esempi di gruppi eteroarilici includono pirrolo, furano, tiofene, tiazolo, isotiazolo, imidazolo, triazolo, tetrazolo, pirazolo, ossazolo, isossazolo, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina, e similari.

Come ivi usato, "Ph" si riferisce a fenile, e "Py" si riferisce a piridinile.

Inoltre, i termini "arile" e "eteroarile" includono gruppi arilici policiclici e eteroarilici, per esempio, triciclici, biciclici, per esempio, naftalene, benzossazolo, benzodiossazolo,

benzotiazolo, benzoimidazolo, benzotiofene,
 metilendiossifenile, chinolina, isochinolina,
 naftiridina, indolo, benzofurano, purina,
 benzofurano, deazapurina, o indolizina.

Nel caso di anelli aromatici policiclici, solo uno degli anelli deve essere aromatico (per esempio, 2,3-diidroindolo), sebbene tutti gli anelli possano essere aromatici (per esempio, chinolina). Il secondo anello può inoltre essere condensato o a ponte.

L'anello aromatico arilico o eteroarilico può essere sostituito in corrispondenza di una o più posizioni dell'anello con tali sostituenti come sopra descritto, per esempio, alchile, alchenile, alchinile, alogeno, idrossile, alcossile, alchilcarbonilossile, arilcarbonilossile, alcossicarbonilossile, arilossicarbonilossile, carbossilato, alchilcarbonile, alchilamminocarbonile, aralchilamminocarbonile, alchenilamminocarbonile, alchilcarbonile, arilcarbonile, aralchilcarbonile, alchenilcarbonile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchiltiocarbonile, fosfato, fosfonato, fosfinato, ammino (comprendente alchilammino, dialchilammino, arilammino, diarilammino, e alchilarilammino),

acilammino (comprendente alchilcarbonilammino, arilcarbonilammino, carbamoile, e ureido), ammidino, immino, solfidrile, alchiltio, ariltio, tiocarbossilato, solfati, alchilsolfinile, solfonato, sulfamoile, solfonammido, nitro, trifluorometile, ciano, azido, eterocicliche, alchilarile, o una parte aromatica o eteroaromatica. I gruppi arilici possono inoltre essere condensati o a ponte con anelli aliciclici o eterociclici che non sono aromatici, in modo da formare un sistema policiclico (per esempio, tetralina, metilendiossifenile).

Come ivi usato, "carbociclo" o "anello carbociclico" è inteso che include un qualsiasi anello stabile monociclico, biciclico o triciclico avente il numero specificato di carboni, uno qualsiasi dei quali può essere saturo, insaturo, o aromatico. Per esempio, è inteso che un carbociclo C₃-C₁₄ include un anello monociclico, biciclico o triciclico avente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 atomi di carbonio. Esempi di carbocicli includono, ma non in via limitativa, ciclopropile, ciclobutile, ciclobutenile, ciclopentile, ciclopentenile, cicloesile, cicloeptenile, cicloeptile, cicloeptenile, adamantile, cicloottile,

cicloottenile, cicloottadienile, fluorenile, fenile, naftile, indanile, adamantile, e tetraidronaftile. Nella definizione di carbociclo sono inoltre inclusi anelli a ponte comprendenti, per esempio, [3.3.0]bicycloottano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano e [2.2.2]bicycloottano. Un anello a ponte si forma quando uno o più atomi di carbonio si legano a due atomi di carbonio non adiacenti. In una forma di realizzazione, gli anelli a ponte sono uno o due atomi di carbonio. Si fa notare che un ponte trasforma sempre un anello monociclico in un anello tricyclico. Quando un anello è a ponte, sul ponte possono inoltre essere presenti i sostituenti menzionati per l'anello. Sono inoltre inclusi anelli condensati (per esempio, naftile, tetraidronaftile) e spiro.

Come ivi usato, "eterociclo" include una qualsiasi struttura ad anello (satura o parzialmente insatura) che contiene almeno un eteroatomo di anello (per esempio, N, O o S). Esempi di eterocicli includono, ma non in via limitativa, morfolina, pirrolidina, tetraidrotiofene, piperidina, piperazina, e tetraidrofurano.

Esempi di gruppi eterociclici includono, ma non in via limitativa, acridinile, azocinile,

benzimidazolile, benzofuranile, benzotiofuranile,
 benzotiofenile, benzossazolile, benzossazolinile,
 benzotiazolile, benzotriazolile, benzotetrazolile,
 benzoisossazolile, benzoisotiazolile,
 benzimidazolinile, carbazolile, 4aH-carbazolile,
 carbolinile, cromanile, cromenile, cinnolinile,
 decaidrochinolinile, 2H,6H-1,5,2-ditiazinile,
 diidrofuro[2,3-b]tetraidrofurano, furanile,
 furazanile, imidazolidinile, imidazolinile,
 imidazolile, 1H-indazolile, indolenile, indolinile,
 indolizinile, indolile, 3H-indolile, isatinoile,
 isobenzofuranile, isocromanile, isoindazolile,
 isoindolinile, isoindolile, isochinolinile,
 isotiazolile, isossazolile, metilendiossifenile,
 morfolinile, naftiridinile, ottaidroisochinolinile,
 ossadiazolile, 1,2,3-ossadiazolile, 1,2,4-
 ossadiazolile, 1,2,5-ossadiazolile, 1,3,4-
 ossadiazolile, 1,2,4-ossadiazol-5(4H)-one,
 ossazolidinile, ossazolile, ossiindolile,
 pirimidinile, fenantridinile, fenantrolinile,
 fenazinile, fenotiazinile, fenossatinile,
 fenossazinile, ftalazinile, piperazinile,
 piperidinile, piperidonile, 4-piperidonile,
 piperonile, pteridinile, purinile, piranile,
 pirazinile, pirazolidinile, pirazolinile,

pirazolile, piridazinile, piridossazolo,
 piridoimidazolo, piridotiazolo, piridinile,
 piridile, pirimidinile, pirrolidinile, pirrolinile,
 2H-pirrolile, pirrolile, chinazolinile, chinolinile,
 4H-chinolizinile, chinossalinile, chinuclidinile,
 tetraidrofuranile, tetraidroisochinolinile,
 tetraidrochinolinile, tetrazolile, 6H-1,2,5-
 tiadiazinile, 1,2,3-tiadiazolile, 1,2,4-
 tiadiazolile, 1,2,5-tiadiazolile, 1,3,4-
 tiadiazolile, tiantrenile, tiazolile, tienile,
 tienotiazolile, tienossazolile, tienoimidazolile,
 tiofenile, triazinile, 1,2,3-triazolile, 1,2,4-
 triazolile, 1,2,5-triazolile, 1,3,4-triazolile, e
 xantenile.

Il termine "sostituito", come ivi usato, indica che sull'atomo designato uno qualsiasi o più atomi di idrogeno sono sostituiti con una selezione tra i gruppi indicati, purché non sia superata la valenza normale dell'atomo designato, e che la sostituzione abbia come risultato un composto stabile. Quando un sostituito è chetone (ossia, =O), allora sull'atomo sono sostituiti 2 atomi di idrogeno. Su parti aromatiche non sono presenti sostituiti chetonici. I doppi legami di un anello, come ivi usati, sono doppi legami che sono formati tra due atomi

adiacenti dell'anello (per esempio, C=C, C=N o N=N).
 È inteso che "composto stabile" e "struttura stabile" indicano un composto che è sufficientemente resistente per superare l'isolamento a un grado utile di purezza da una miscela di reazione, e alla formulazione in un agente terapeutico efficace.

Il termine "acile", come ivi usato, include parti che contengono il radicale acilico ($--C(O)--$) o un gruppo carbonilico. "Acile sostituito" include gruppi acilici dove uno o più atomi di idrogeno sono sostituiti, per esempio, con gruppi alchilici, gruppi alchinilici, alogeno, idrossile, alchilcarbonilossile, arilcarbonilossile, alcossicarbonilossile, arilossicarbonilossile, carbossilato, alchilcarbonile, arilcarbonile, alcossicarbonile, amminocarbonile, alchilamminocarbonile, dialchilamminocarbonile, alchiltiocarbonile, alcossile, fosfato, fosfonato, fosfinato, ammino (comprendente alchilammino, dialchilammino, arilammino, diarilammino e alchilarilammino), acilammino (comprendente alchilcarbonilammino, arilcarbonilammino, carbamoile e ureido), ammidino, immino, solfidrile, alchiltio, ariltio, tiocarbossilato, solfati, alchilsolfinile, solfonato, sulfamoile, solfonammido, nitro,

trifluorometile, ciano, azido, eterocicliche, alchilarile, o una parte aromatica o eteroaromatica. L'esposizione della descrizione deve ivi essere interpretata conformemente alle leggi e ai principi del legame chimico. Per esempio, può essere necessario rimuovere un atomo di idrogeno al fine di ricevere un sostituente in corrispondenza di una qualsiasi determinata posizione. Inoltre, deve essere inteso che le definizioni delle variabili (ossia, i "gruppi R"), e le posizioni dei legami della formula generica dell'invenzione, dovranno essere coerenti con le leggi del legame chimico note nella tecnica. Deve inoltre essere inteso che tutti i composti dell'invenzione sopra descritti includeranno anche legami tra atomi adiacenti e/o idrogeni come richiesto per soddisfare la valenza di ciascun atomo. Ossia, i legami e/o gli atomi di idrogeno sono addizionati per fornire il seguente numero di legami totali a ciascuno dei seguenti tipi di atomi: carbonio: quattro legami; azoto: tre legami; ossigeno: due legami; e zolfo: da due a sei legami.

Come ivi usato, un "soggetto che necessita di questi" è un soggetto avente una malattia neurologica. In una forma di realizzazione, un

soggetto che necessita di questi ha la sclerosi multipla. Un "soggetto" include un mammifero. Il mammifero può essere, per esempio, un qualsiasi mammifero, per esempio, un essere umano, un primate, un uccello, un topo, un ratto, un animale da cortile, un cane, un gatto, una mucca, un cavallo, una capra, un cammello, una pecora o un maiale. In una forma di realizzazione, il mammifero è un essere umano.

La presente invenzione fornisce metodi per la sintesi dei composti della formula ivi descritta. La presente invenzione fornisce inoltre metodi dettagliati per la sintesi dei vari composti descritti della presente invenzione secondo i seguenti schemi e come mostrato negli Esempi.

In ogni parte della descrizione, dove è descritto che le composizioni hanno, includono, o comprendono componenti specifici, è contemplato che le composizioni sono inoltre formate essenzialmente, o sono costituite, dai componenti menzionati. Analogamente, dove è descritto che i metodi o i processi hanno, includono, o comprendono specifiche fasi del processo, i processi sono inoltre formati essenzialmente, o sono costituiti, dalle fasi del processo menzionate. Inoltre, deve essere inteso che

l'ordine delle fasi o l'ordine per l'esecuzione di certe azioni è irrilevante, purché l'invenzione rimanga realizzabile. Inoltre, due o più fasi o azioni possono essere condotte simultaneamente.

I processi di sintesi dell'invenzione possono consentire un'ampia varietà di gruppi funzionali; quindi possono essere usati vari materiali di partenza sostituiti. I processi forniscono generalmente il composto finale desiderato al termine o vicino al termine del processo totale, sebbene possa essere desiderabile in certi casi convertire ulteriormente il composto in un sale farmaceuticamente accettabile, un polimorfo, un idrato, un solvato o co-cristallo di questo.

I composti della presente invenzione possono essere preparati in una varietà di modi mediante l'uso di materiali di partenza disponibili in commercio, di composti noti in letteratura, o da intermedi facilmente preparati, mediante l'impiego di metodi e procedure di sintesi standard noti ai tecnici del ramo, o che saranno chiari alla persona qualificata alla luce di questi insegnamenti. I metodi e le procedure di sintesi standard per la preparazione di molecole organiche e per trasformazioni e manipolazioni di gruppi funzionali possono essere

ottenuti dalla letteratura scientifica pertinente o da manuali standard del campo. Sebbene non limitati a una qualsiasi o a diverse fonti, testi classici come ad esempio Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5° edizione, John Wiley & Sons: New York, 2001; e Greene, T. W., Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3° edizione, John Wiley & Sons: New York, 1999, sono manuali di riferimento della sintesi organica utili e riconosciuti noti ai tecnici del ramo. Le seguenti descrizioni dei metodi di sintesi sono progettate per illustrare, ma non in via limitativa, le procedure generali per la preparazione dei composti della presente invenzione.

I composti della presente invenzione possono essere idoneamente preparati mediante una varietà di metodi familiari ai tecnici del ramo. I composti di questa invenzione della formula ivi descritta possono essere preparati secondo le seguenti procedure da materiali di partenza disponibili in commercio, o da materiali di partenza che possono essere preparati mediante l'uso di procedure della letteratura. Queste procedure mostrano la preparazione dei composti rappresentativi di questa invenzione.

PARTE SPERIMENTALE

Procedura generale 1

A una miscela di monometilfumarato (MMF) (1,0 equivalenti) e di HBTU (1,5 equivalenti) in DMF (25 ml per g di MMF) è stata addizionata la base di Hünig (2,0 equivalenti). La soluzione di colore marrone scuro è stata agitata per 10 minuti, è stata trasformata in una sospensione di colore marrone prima dell'addizione dell'alcol (da 1,0 a 1,5 equivalenti). La reazione è stata agitata per 18 ore a temperatura ambiente. È stata addizionata acqua e il prodotto è stato estratto in acetato di etile tre volte. Gli strati organici combinati sono stati lavati con acqua tre volte, disidratati su solfato di magnesio, filtrati e concentrati sotto vuoto a 45 °C per fornire il prodotto grezzo. Il prodotto grezzo è stato purificato mediante cromatografia su silice, e in alcuni casi ulteriormente purificato mediante triturazione con dietil etere per fornire il prodotto estere puro desiderato. Tutti gli alcoli erano disponibili in commercio o sono stati preparati seguendo procedure note della letteratura. Come alternativa a HBTU (*N,N,N',N'*-Tetrametil-*O*-(1*H*-benzotriazol-1-il)uronio esafluorofosfato), può essere usato uno qualsiasi dei seguenti agenti di

accoppiamento: EDCI/HOBt (*N*-(3-dimetilamminopropil)-*N'*-etilcarbodiimide cloridrato /idrossibenzotriazolo idrato); COMU ((1-ciano-2-etossi-2-ossoetilidenamminoossi)dimetilammino-morfolino-carbenio esafluorofosfato); TBTU (*O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TATU (*O*-(7-azabenzotriazolo-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio tetrafluoroborate); Oxyma (etil(idrossiimmino)cianoacetato); PyBOP ((benzotriazol-1-ilossi)tripirrolidinofosfonio esafluorofosfato); HOTT (*S*-(1-ossido-2-piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio esafluorofosfato); FDPF (pentafluorofenil difenilfosfinato); T3P (anidride propilfosfonica); DMTMM (4-(4,6-dimetossi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio tetrafluoroborate); PyOxim ([etil ciano(idrossiimmino)acetato-*O*²]tri-1-pirrolidinilfosfonio esafluorofosfato); TSTU (*N,N,N',N'*-tetrametil-*O*-(*N*-succinimidil)uronio tetrafluoroborato); TDBTU (*O*-(3,4-diidro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TPTU (*O*-(2-oxo-1(2*H*)piridil)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); TOTU (*O*-[(etossicarbonil)cianometilenammino]-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio tetrafluoroborato); IIDQ (isobutil 1,2-diidro-2-isobutossi-1-chinolina carbossilato); o

PyCIU (clorodipirrolidinocarbenio esafluorofosfato).
 Come alternativa alla base di Hünig (diisopropilettilammina), può essere usata una qualsiasi delle seguenti basi amminiche: trietilammina; tributilammina; trifenilammina; piridina; lutidina (2,6-dimetilpiridina); collidina (2,4,6-trimetilpiridina); imidazolo; DMAP (4-(dimetilammino)piridina); DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]ottano); DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene); DBN (1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene); o la spugna protonica (*N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalendiammina)[®].

Procedura generale 2 - Conversione del prodotto estere nel sale cloridrato

A una miscela del prodotto estere in dietil etere (25 ml per g) è stato addizionato HCl 2 M in dietil etere (1,5 equivalenti). La miscela è stata agitata a temperatura ambiente per due ore. Il solvente è stato decantato, è stato addizionato altro dietil etere ed è stato ancora decantato il solvente. La miscela rimanente è stata poi concentrata sotto vuoto a 45 °C è ulteriormente essiccata in una stufa a vuoto a 55 °C per 18 ore per fornire il sale HCl solido.

Procedura generale 3

A un pallone a fondo tondo con un collo da 100 mL, dotato di un agitatore magnetico e di un ingresso/un'uscita di azoto, sono stati addizionati 11 mL di una soluzione di MTBE contenente monometilcloruro di fumarile preparato di fresco (4,9 g, 33 mmol) e altri 50 mL di MTBE a 20 °C. La soluzione di colore giallo risultante è stata raffreddata a <20 °C con un bagno di ghiaccio e acqua. È stato poi addizionato goccia a goccia l'alcol (33 mmol, 1 eq) attraverso una siringa per circa 10 minuti. La miscela di reazione è stata fatta agitare a <20 °C per 10 minuti, dopodiché è stato rimosso il bagno di raffreddamento e la miscela è stata fatta riscaldare a 20 °C e fatta agitare alla temperatura di 20 °C per 16 ore. La reazione è stata ritenuta completa mediante TLC dopo 16 ore a TA. La miscela di reazione è stata filtrata attraverso un imbuto con disco sinterizzato in vetro per raccogliere i solidi di colore bianco sporco. I solidi sono stati essiccati in una stufa a vuoto a 25 °C per una notte per fornire il prodotto finale sotto forma di un sale HCl. Tutti gli alcoli erano disponibili in commercio o sono stati preparati seguendo procedure note della letteratura.

Procedura generale 4 - Alchilazione con un alchil

mesilato appropriato

Una miscela di monometilfumarato (MMF) (1,3 equivalenti), dell'alchil mesilato (1 equivalente), e di carbonato di potassio (1,5 equivalenti) in acetonitrile (50 ml per g di MMF) è stata riscaldata a riflusso per una notte. La miscela è stata ripartita tra acetato di etile e idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata disidratata (MgSO_4). La filtrazione e la rimozione del solvente a pressione ridotta hanno fornito il prodotto grezzo, il quale è stato purificato in ciascun caso mediante cromatografia su silice.

Procedura generale 5 - Alchilazione con un alchil cloruro appropriato

Una miscela di monometilfumarato (MMF) (1,3 equivalenti), dell'alchil cloruro (1 equivalente), e di carbonato di potassio (1,5 equivalenti) in acetonitrile o in dimetilformammide (50 ml per g di MMF) è stata riscaldata da 20 a 65 °C per una notte. La miscela è stata ripartita tra acetato di etile e idrogenocarbonato di sodio acquoso saturo, e la fase organica è stata disidratata (MgSO_4). La filtrazione e la rimozione del solvente a pressione ridotta hanno fornito il prodotto grezzo, il quale è stato inoltre purificato mediante cromatografia su silice.

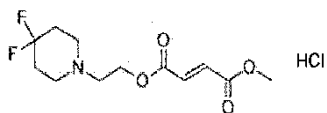
Analisi/procedure chimiche

Gli spettri NMR ivi descritti sono stati ottenuti con uno spettrometro NMR Varian a 400 MHz mediante l'uso di tecniche standard note nella tecnica.

Esempi

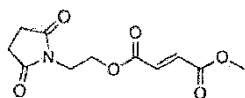
2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilmetilfumarato

cloridrato (5)



È stato sintetizzato 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilmetilfumarato **5** seguendo la procedura generale 1, ed è stato convertito nel sale HCl: 2-(4,4-difluoropiperidin-1-il)etilmetilfumarato cloridrato (procedura 2) (780 mg, 87%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO): δ 11,25 (1H, bs); 6,84 (2H, dd, $J = 16,1$ Hz); 4,50 (2H, bs); 3,35-4,00 (8H, m); 3,05-3,30 (2H, m); 2,20-2,45 (3H, s), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,16$.

2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato (14)

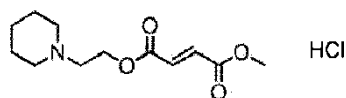
È stato sintetizzato 2-(2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato **14** seguendo la procedura generale 1 (1,03 g, 35%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ 6,81 (2H, dd, $J = 15,8$ Hz); 4,36 (2H, t, $J = 5,3$ Hz); 3,84 (2H, t, $J = 5,1$ Hz);

3,80 (3H, s); 2,73 (4H, s), $[M+H]^+ = 256,07$.

Metil (2-(piperidin-1-il)etil)fumarato cloridrato

(15)

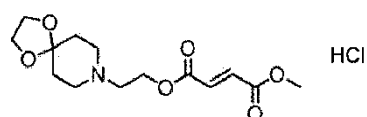


È stato sintetizzato metil (2-(piperidin-1-il)etil)fumarato cloridrato **15** seguendo la procedura generale 3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,76 (s, 1H), 6,94-6,77 (m, 2H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,48-3,36 (m, 4H), 2,94 (dddd, $J = 15,9, 12,1, 9,2, 4,4$ Hz, 2H), 1,91-1,64 (m, 5H), 1,37 (dt, $J = 16,4, 11,3, 4,9$ Hz, 1H), $[M+H]^+ = 241,93$.

2-(1,4-Diossa-8-azaspiro[4.5]decan-8-

il)etilmetilfumarato cloridrato (17)

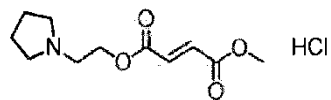


È stato sintetizzato 2-(1,4-diossa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)etilmetilfumarato cloridrato **17** seguendo la procedura generale 3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 4,58-4,51 (m, 2H), 3,93 (s, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,22-3,03 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 2H), 1,89-1,79 (m, 2H), $[M+H]^+ = 300,00$.

Metil (2-(pirrolidin-1-il)etil)fumarato cloridrato

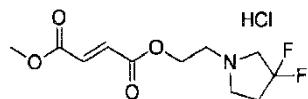
(18)



È stato sintetizzato metil (2-(pirrolidin-1-il)etil)fumarato cloridrato **18** seguendo la procedura generale 3.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,12 (s, 1H), 6,94 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,53-4,46 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,61-3,45 (m, 4H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,06-1,79 (m, 4H), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 228,46$.

2-(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)etilmetilfumarato cloridrato (21)

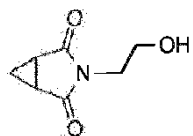


È stato sintetizzato 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilmetilfumarato **21** da 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etanolo seguendo la procedura generale 1.

È stato convertito 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilmetilfumarato in 2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)etilmetilfumarato cloridrato seguendo la procedura generale 2 (0,55 g, 69%).

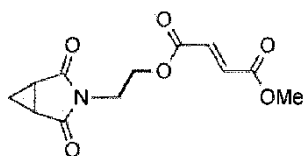
^1H NMR (300 MHz, DMSO); δ 6,79 (2H, d); 4,20-4,39 (2H, m), 3,81 (2H, t), 3,66 (3H, s), 3,53-3,65 (4H, m), 2,54 (2H, sep), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 264,14$.

2-(2,4-Diosso-3-azabicciclo[3.1.0]esan-3-

il) etilmetilfumarato (22)

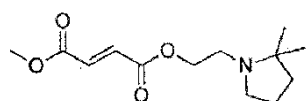
Sono stati riscaldati 3-ossabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione (1,0 g, 8,9 mmol) e etanolamina (545 mg, 8,9 mmol) esattamente a 200 °C per 2 ore. La miscela di reazione grezza è stata purificata mediante cromatografia su silice (EtOAc) fornendo 3-(2-idrossietil)-3-azabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione (1,06 g, 77%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3,71 (2H, t), 3,56 (2H, t), 2,51 (2H, dd), 1,95 (1H, br s), 1,59-1,43 (2H, m).



È stato sintetizzato 2-(2,4-diosso-3-azabicyclo[3.1.0]esan-3-il)etilmetilfumarato 22 da 3-(2-idrossietil)-3-azabicyclo[3.1.0]esan-2,4-dione seguendo la procedura generale 1 (452 mg, 53%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6,81 (2H, d), 4,28 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,69 (2H, t), 2,48 (2H, dd), 1,59-1,49 (1H, m), 1,44-1,38 (1H, m), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 268,11$.

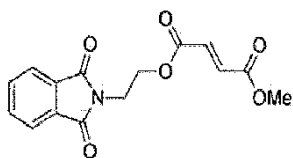


È stato sintetizzato 2-(2,2-dimetil-5-

ossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato **24** da 1-(2-cloroetil)-5,5-dimetilpirrolidin-2-one seguendo la procedura generale 5 (1,02 g, 41%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6,85 (2H, d), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,41 (2H, t), 2,39 (2H, t), 1,88 (2H, t), 1,23 (6H, s), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 270,17$.

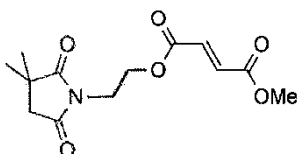
2-(1,3-Diossoisindolin-2-il)etilmetilfumarato (36)



È stato sintetizzato 2-(1,3-diossoisindolin-2-il)etilmetilfumarato **36** da 2-(2-idrossietil)isindolin-1,3-dione seguendo la procedura generale 1 (0,63 g, 79%).

^1H NMR (300 MHz, MeOD); 7,87-7,77 (4H, m), 6,74-6,73 (2H, m), 4,45-4,40 (2H, m), 4,01-3,96 (2H, m), 3,76 (3H, s), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,1$.

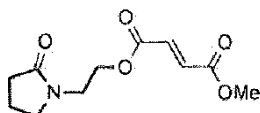
2-(3,3-Dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato (36)



È stato sintetizzato 2-(3,3-dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato **36** da 1-(2-idrossietil)-3,3-dimetilpirrolidin-2,5-dione seguendo la procedura generale 1 (0,72 g, 74%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6,83 (1H, d), 6,77 (1H, d), 4,38 (2H, t), 3,82 (1H, t), 3,80 (3H, s), 2,55 (2H, s), 1,31 (6H, s), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,1$.

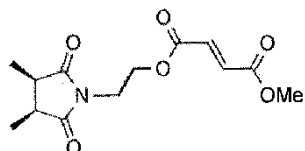
Metil (2-(2-ossopirrolidin-1-il)etil)fumarato (38)



È stato sintetizzato metil (2-(2-ossopirrolidin-1-il)etil)fumarato **38** da 1-(2-idrossietil)pirrolidin-2-one seguendo la procedura generale 1 (0,68 g, 73%).

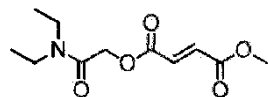
^1H NMR (300 MHz, MeOD); 6,85 (2H, s), 4,33 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,59 (2H, t), 3,46 (2H, t), 2,37 (2H, t), 2,03 (2H, dt), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 242,1$.

2-((3R,4S)-3,4-Dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato (23)



È stato sintetizzato 2-((3R,4S)-3,4-dimetil-2,5-diossopirrolidin-1-il)etilmetilfumarato 23 racemico da (3R,4S)-1-(2-idrossietil)-3,4-dimetilpirrolidin-2,5-dione racemico seguendo la procedura generale 1 (0,54 g, 44%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); 6,81-6,80 (2H, m), 4,37 (2H, t), 3,82 (2H, t), 3,80 (3H, s), 3,00-2,88 (2H, m), 1,25-1,18 (6H, m), m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 284,2$.

Composto di Riferimento A2-(Dietilammino)-2-ossoetilmetilfumarato

È stato sintetizzato 2-(dietilammino)-2-ossoetilmetilfumarato seguendo la procedura generale 3 e conformato ai dati riportati nel Brevetto US No. 8,148,414.

Esempio 2 - Stabilità chimica in acqua di diversi composti

Sono state preparate soluzioni madri dei composti in acetonitrile o in acetonitrile/metanolo a una concentrazione pari a 20 mg/mL, e 20 µL sono stati arricchiti con 3 mL di tampone fosfato (100 mM) e incubati a 37 °C. Sono state campionate aliquote (50 µL) in differenti punti temporali e diluite 20 volte con formiato di ammonio (pH 3,5)/acetonitrile. I campioni diluiti sono stati analizzati mediante HPLC. Le aree dei picchi corrispondenti ai composti sono state riportate in grafico in funzione del tempo, e i dati sono stati adattati a un decadimento monoesponenziale del primo ordine dove sono state determinate la costante di velocità e l'emivita (Tabella 3). In alcuni casi in cui l'emivita è troppo lunga (>360 min), è riportato un valore stimato dell'emivita mediante l'uso della pendenza

iniziale a bassa conversione (<10%).

Tabella 3.

Composto	pH 8 (t ½, min)
5	24
14	144
15	3,0
17	11,0
18	5,0
Composto di Riferimento A	120

Sono state preparate soluzioni madri dei composti in acetonitrile o in acetonitrile/MeOH a una concentrazione 0,05 M. Un'aliquota della soluzione madre pari a 0,010 mL è stata arricchita con 1 mL di tampone fosfato 50 mM, pH 8, e incubata a 37 °C. Tipicamente, sono state campionate aliquote (0,010 mL) in differenti punti temporali e iniettate immediatamente nell'HPLC con rilevazione UV (211 nm). Le aree dei picchi corrispondenti ai composti sono state riportate in grafico in funzione del tempo, e i dati sono stati adattati a un decadimento monoesponenziale del primo ordine dove sono state determinate la costante di velocità e l'emivita dalla pendenza (Tabella 4).

Tabella 4.

Composto	pH 8 (t ½, min)
5	24
22	144
23	186
37	182
38	201

Esempio 3 - Valutazione della stabilità chimica in acqua con NMR

È stata seguita l'idrolisi chimica mediante dissoluzione dell'estere in tampone fosfato in D₂O (pH 7,9) in una provetta per NMR, riscaldando la provetta per NMR a 37° C e registrando periodicamente gli spettri. Sono state seguite nel tempo queste varie specie prodotte mediante idrolisi dei diesteri. Si vedano le figure da 1 a 5.

Esempio 4 - Somministrazione di MMF in ratti nella somministrazione orale di profarmaci

I ratti sono stati ottenuti commercialmente e sono stati pre-incannulati nella vena giugulare. Gli animali erano consci al momento dell'esperimento. Tutti gli animali sono stati tenuti a digiuno per una notte e fino a 4 ore dopo il dosaggio di un profarmaco della descrizione.

Sono stati raccolti campioni di sangue (0,25 mL/campione) da tutti gli animali in differenti punti temporali fino a 24 ore dopo il dosaggio in provette contenenti fluoruro di sodio/EDTA sodico. I campioni sono stati centrifugati per ottenere il plasma. I campioni di plasma sono stati trasferiti in provette semplici e conservati a una temperatura pari o inferiore a -70 °C prima dell'analisi.

Per la preparazione degli standard dell'analisi, 20 uL di plasma standard dei ratti sono stati ripresi

con 60 uL di standard interno. Le provette dei campioni sono state sottoposte a vortice per almeno 1 min e poi centrifugate a 3000 giri al minuto per 10 min. Sono stati poi trasferiti 50 uL di surnatante in piastre a 96 pozzetti contenenti 100 μ L di acqua per analisi mediante LC-MS-MS.

L'analisi LC-MS/MS è stata eseguita mediante l'uso di un API 4000 dotato di HPLC e di autocampionatore. Sono state usate le seguenti condizioni della colonna HPLC: colonna HPLC: Waters Atlantis T3; velocità di flusso 0,5 mL/min; tempo di corsa 5 min; fase mobile A: acido formico allo 0,1% in acqua; fase mobile B: acido formico allo 0,1% in acetonitrile (ACN); gradiente: 98% di A/2% di B a 0,0 min; 98% di A/2% di B a 1 min; 5% di A/95% di B a 3 min; 5% di A/95% di B a 3,75 min; 97% di A/3% di B a 4 min; e 98% di A/2% di B a 5,0 min. L'MMF è stato monitorato nella modalità di ioni positivi.

MMF, DMF o il profarmaco di MMF sono stati somministrati mediante sonda gastrica per via orale a gruppi da due a sei ratti maschi adulti Sprague-Dawley (di circa 250 g). Gli animali erano consci al momento dell'esperimento. MMF, DMF o il profarmaco di MMF sono stati somministrati per via orale in una soluzione acquosa di idrossipropilmetilcellulosa

(HPMC) allo 0,5%, di polisorbato 80 allo 0,02%, e di tampone citrato 20 mM (pH 5), a una dose pari a 10 mg di equivalenti di MMF per kg di peso corporeo.

La biodisponibilità assoluta percentuale (F%) di MMF è stata determinata mediante il confronto dell'area sottesa dalla curva (AUC) della concentrazione di MMF in funzione del tempo dopo la somministrazione orale di MMF, di DMF o del profarmaco di MMF con la curva AUC della concentrazione di MMF in funzione del tempo dopo la somministrazione endovenosa di MMF su una base di dose normalizzata.

I profarmaci di MMF, quando somministrati per via orale ai ratti a una dose pari a 10 mg/kg equivalenti di MMF nel veicolo acquoso, hanno presentato una biodisponibilità assoluta orale (rispetto alla I.V.) compresa da circa il 3% a circa il 96% (si vedano le Tabelle 5 e 6). Le Tabelle 5 e 6 mostrano i dati da due studi indipendenti.

Tabella 5.

Composto No.	Biodisponibilità assoluta percentuale (F%)
MMF	43%
DMF	53%
14	96%

Tabella 6.

Composto No.	Biodisponibilità assoluta percentuale (F%)
MMF	69,6
DMF	69,6
5	81,1

Esempio 5 - Somministrazione di MMF in cani nella somministrazione orale di profarmaci

Sono stati ottenuti cani Beagle maschi dalla colonia di centro di prova di animali non nativi. Tutti gli animali sono stati tenuti a digiuno prima della somministrazione delle dosi.

Le dosi orali sono state somministrate attraverso una sonda gastrica per via orale. Il tubo della sonda gastrica è stato lavato con un getto di 10 mL di acqua prima della rimozione.

Sono stati osservati tutti gli animali nel dosaggio e in ciascuna raccolta programmata. Sono state registrate tutte le anomalie.

I campioni di sangue sono stati raccolti in provette con Fluoruro di sodio/ Na_2EDTA e conservati su ghiaccio umido fino a quando sono stati trattati al plasma mediante centrifugazione (300 giri al minuto a 5 °C) entro 30 minuti dalla raccolta. Tutti i campioni di plasma sono stati trasferiti in piastre a 96 pozzetti separate (provette con matrice) e conservati a - 80 °C fino a quando è stata eseguita l'analisi della concentrazione attraverso LC/MS/MS mediante l'uso di un saggio di 3 RGA.

Procedura di estrazione:

Nota: Campioni di prova scongelati a 4 °C.

(Mantenuti in ghiaccio mentre erano sul banco).

1. Aliquotati 20 uL del campione di studio, standard, e i campioni QC in una piastra a 96 pozzetti marcata.
2. Addizionati 120 uL di una soluzione standard interna appropriata (125 ng/mL di fibroblasti di embrione di topo (MEF)) in ciascuna provetta, ad eccezione del doppio cieco a cui sono stati addizionati 120 uL di acetonitrile:FA (100:1) appropriato.
3. Sigillati e sottoposti a vortice per un minuto.
4. Centrifugati a 3000 giri al minuto per 10 minuti.
5. Trasferiti 100 uL di surnatante in una piastra a 96 pozzetti pulita contenente 100 uL di acqua.
6. Sigillati e sottoposti delicatamente a vortice per 2 minuti.

È stata determinata la biodisponibilità assoluta percentuale (F%) di MMF mediante il confronto dell'area sottesa dalla curva (AUC) della concentrazione di MMF in funzione del tempo dopo la somministrazione orale del profarmaco di MMF con la curva AUC della concentrazione di MMF in funzione del tempo dopo la somministrazione endovenosa di MMF su una base di dose normalizzata.

I profarmaci di MMF, quando somministrati per via

orale ai cani a una dose pari a 10 mg/kg di equivalenti di MMF nel veicolo acquoso, hanno presentato una biodisponibilità assoluta orale (rispetto alla I.V.) compresa da circa il 31% a circa il 78% (si veda la Tabella 7).

Tabella 7

Composto No.	Biodisponibilità assoluta percentuale (F%)
14	78%

Esempio 6 - Stabilità fisica di profarmaci immediati e di DMF in forma cristallina

È stata misurata la stabilità fisica dei composti della presente invenzione e di DMF attraverso analisi gravimetrica (TGA). La figura 6 mostra un grafico della perdita di peso a 60 °C in funzione del tempo per il Composto 14 (12,15 mg), con nessun cambiamento, e di DMF (18,40 mg), con una perdita di peso pari a \square il 100% in meno di 4 ore. Questi dati indicano che il DMF subisce la sublimazione, mentre il Composto 14 è fisicamente stabile in condizioni simili.

Esempio 7 - Dati di un singolo cristallo a raggi X per il Composto 14

È stato analizzato il Composto 14 prodotto mediante il metodo descritto nell'Esempio 1. La figura 7 illustra la cella unitaria. I dati di un singolo cristallo a raggi X sono inclusi nel seguito:

Dati di un singolo cristallo:

Formula empirica: C₁₁ H₁₃ N O₆

Peso formula: 255,22

Temperatura: 173(2) K

Lunghezza d'onda: 1,54178 Å

Gruppo spaziale: P-1

Dimensioni della cella unitaria:

a = 6,07750(10) Å α = 84,9390(10)°.

b = 7,96290(10) Å β = 80,0440(10)°.

c = 12,7850(2) Å γ = 71,9690(10)°.

Volume: 579,080(15) Å³

Z: 2

Densità (calcolata): 1,464 mg/m³

Coefficiente di assorbimento: 1,034 mm⁻¹

F(000): 268

Dimensione: 0,37 x 0,15 x 0,15 mm³

Riflessioni raccolte: 8446

Riflessioni indipendenti: 2229 [R(int) = 0,0249]

Metodo di affinamento: Minimi quadrati a matrice completa su F²

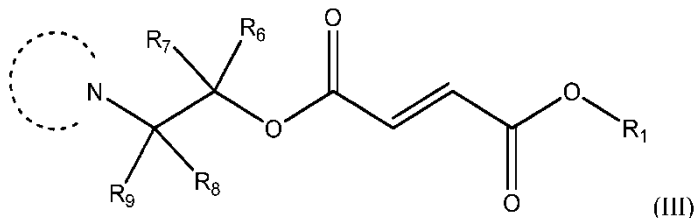
Bontà di adattamento su F²: 1,049

Indici R finali [I > 2σ(I)] R₁ = 0,0317, wR₂ = 0,0850

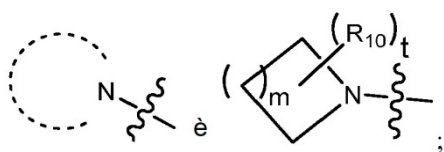
Indici R (tutti i dati): R₁ = 0,0334, wR₂ = 0,0864

RIVENDICAZIONI

1. Composto di Formula (III), o sale farmaceuticamente accettabile di questo:



in cui:



R_1 è alchile C_1-C_6 non sostituito;

R_6 , R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno, indipendentemente, H, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito, alchenile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, alchinile C_2-C_6 sostituito o non sostituito o $C(O)OR_a$;

R_a è H o alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito;

m è 0, 1, 2, o 3;

t è 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10; e

ciascun R_{10} è, indipendentemente, H, alogeno, alchile C_1-C_6 sostituito o non sostituito, alchenile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, alchinile C_2-C_6 sostituito o non sostituito, carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o eteroarile sostituito o non sostituito

comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S;

o, in alternativa, due R_{10} legati allo stesso atomo di carbonio, insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati, formano un carbonile, un carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, un eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o un eteroarile sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S;

o, in alternativa, due R_{10} legati ad atomi differenti, insieme agli atomi a cui essi sono legati, formano un carbociclo C_3-C_{10} sostituito o non sostituito, un eterociclo sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S, o un eteroarile sostituito o non sostituito comprendente uno o due anelli a 5 o a 6 termini e da 1 a 4 eteroatomi selezionati tra N, O e S.

2. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui R_1 è metile.

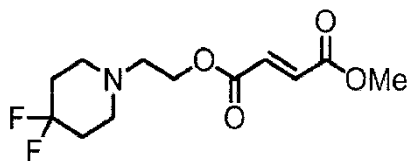
3. Composto secondo la rivendicazione 1 o 2, in cui R_6 , R_7 , R_8 e R_9 sono ciascuno H.

4. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui m è 2 o 3.

5. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui t è 0, 1, 2, 3, o 4.

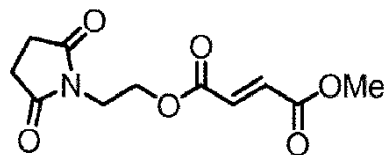
6. Composto secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, in cui due R_{10} legati allo stesso atomo di carbonio, insieme all'atomo di carbonio a cui essi sono legati, formano un carbonile.

7. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è:



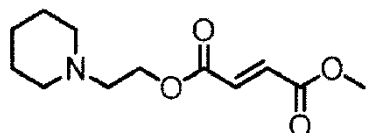
o un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

8. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è:



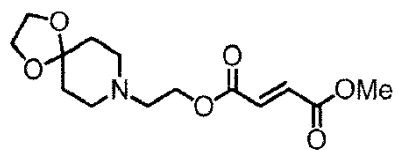
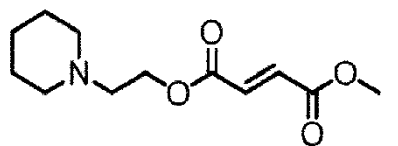
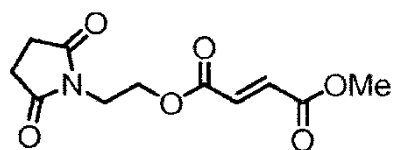
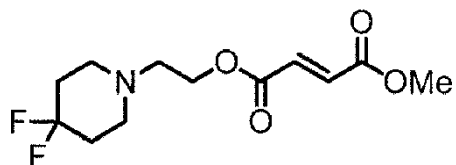
o un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

9. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è:

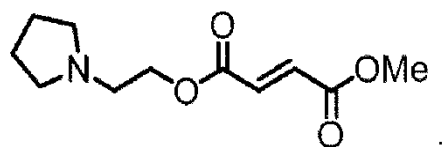


o un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

10. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato tra il gruppo costituito da:

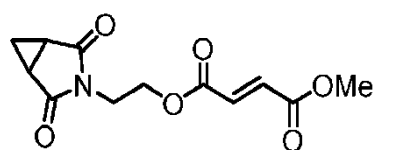
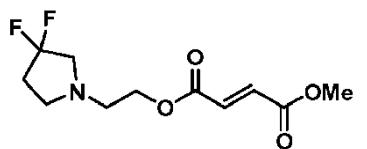


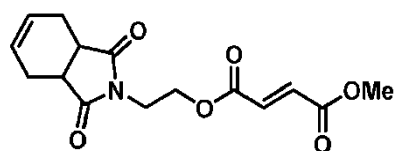
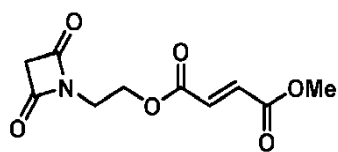
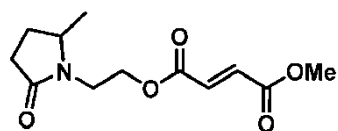
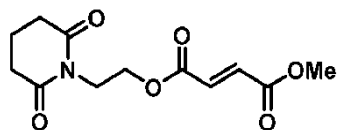
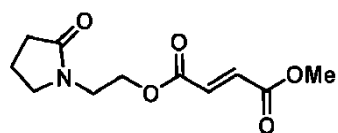
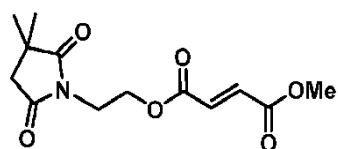
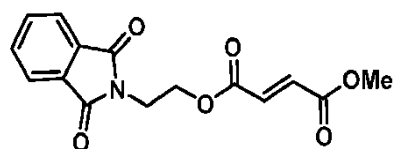
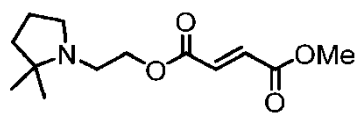
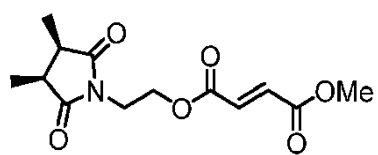
e



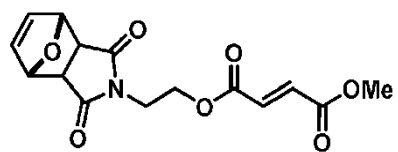
o un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

11. Composto secondo la rivendicazione 1, in cui il composto è selezionato tra il gruppo costituito da:





e



o un sale farmaceuticamente accettabile di questo.

12. Composizione farmaceutica comprendente:

(i) un composto di Formula (III), o un sale farmaceuticamente accettabile di questo, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11; e

(ii) un veicolo farmaceuticamente accettabile.

13. Composto di Formula (III), sale farmaceuticamente accettabile di questo, secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 11, o composizione secondo la rivendicazione 12, per l'uso nel trattamento di una malattia neurologica.

14. Composto o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 13, in cui la malattia neurologica è la sclerosi multipla.

15. Composto o composizione per l'uso secondo la rivendicazione 13, in cui la malattia neurologica è selezionata tra sclerosi multipla recidivante remittente, sclerosi multipla secondaria progressiva, sclerosi multipla primaria progressiva, o sclerosi multipla recidivante progressiva.

Per traduzione conforme al testo originale

TITAN PATENTS & TRADEMARKS S.R.L.

LEGENDA DEI DISEGNI

FIGURA 1

Tempo (min)

f1 (ppm)

FIGURE 2, 3, 4, 5

Tempo (ore)

FIGURA 6

Peso (%)

Tempo (min)

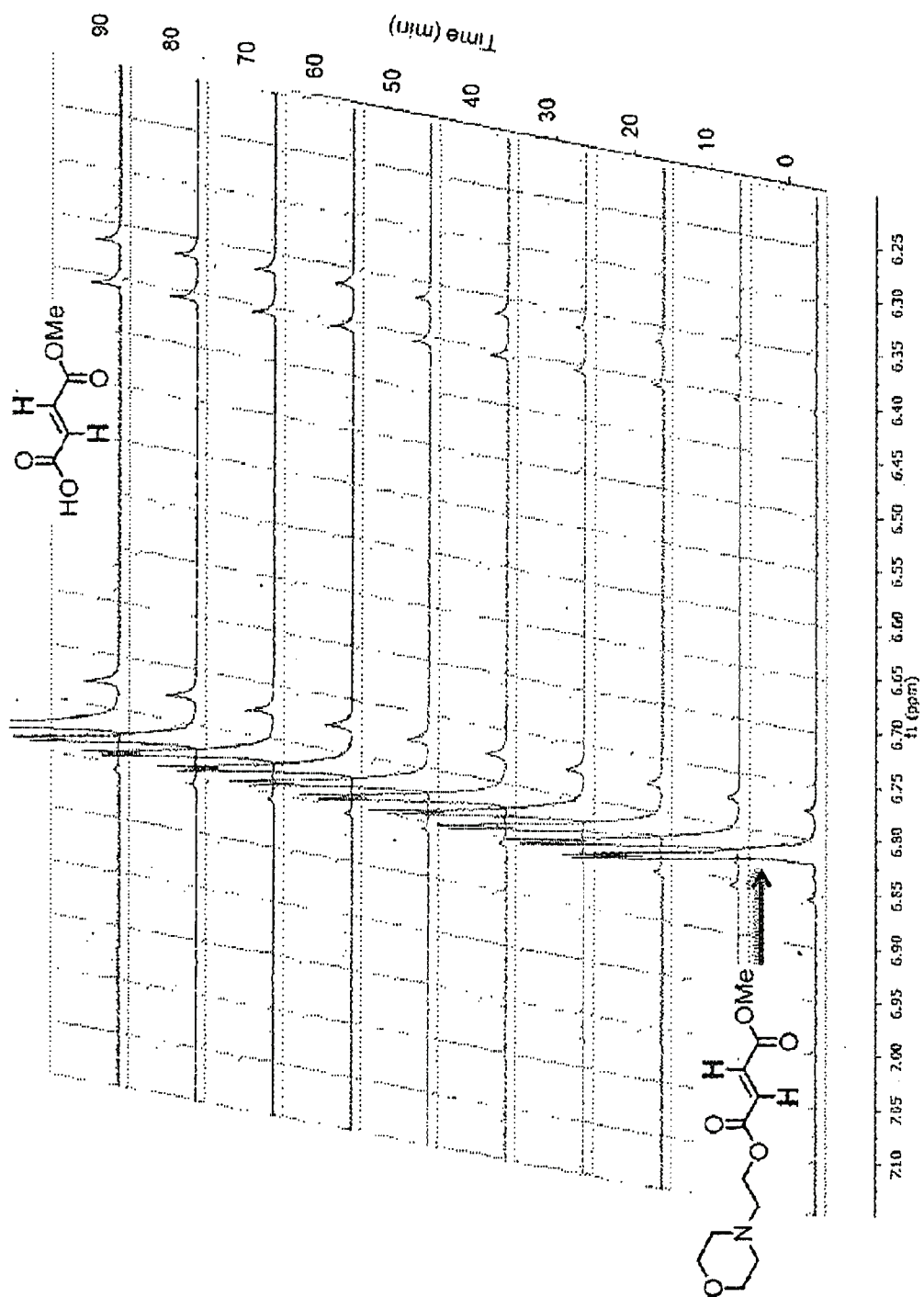


Figure 1

EP 2 970 101 B1

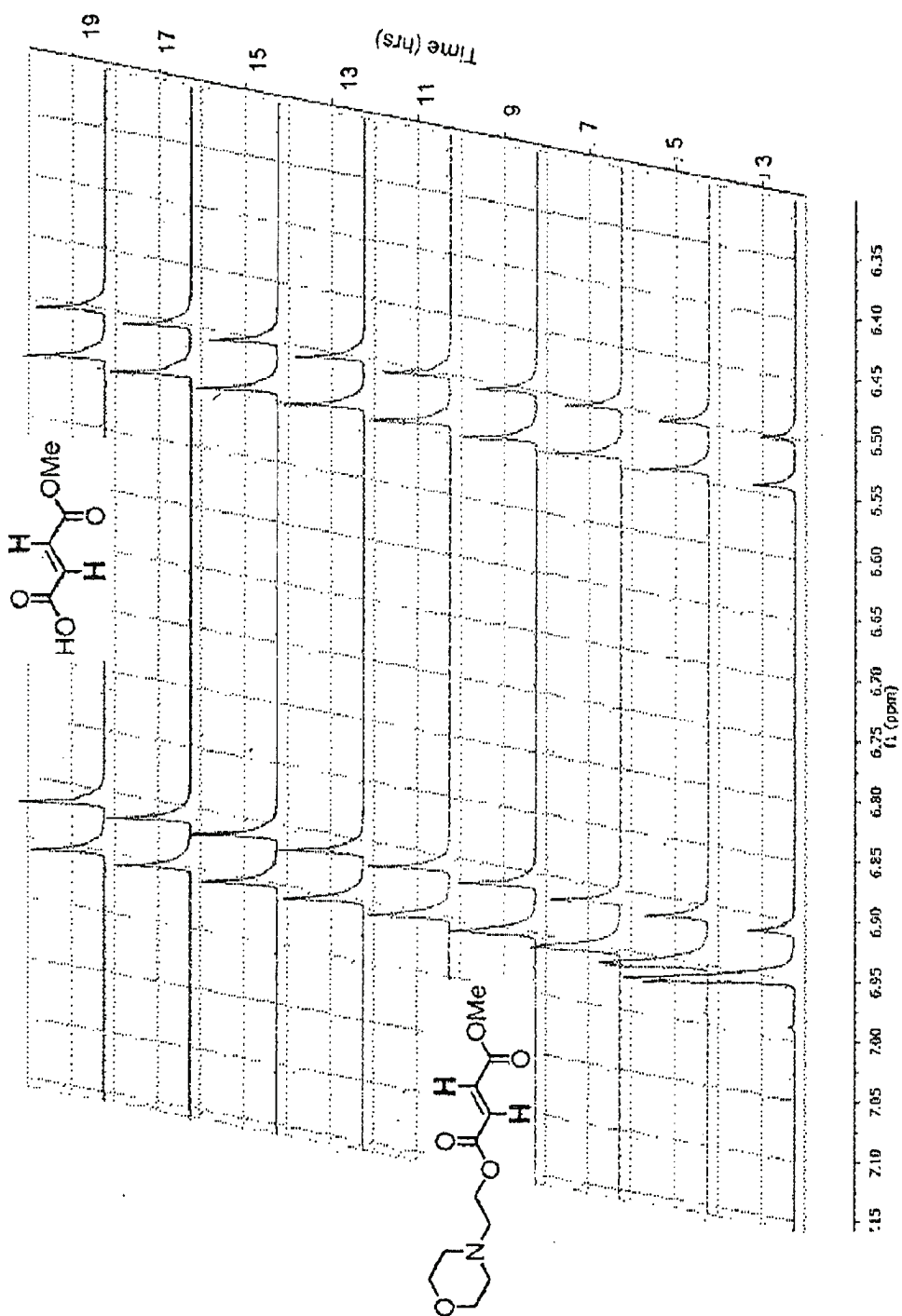


Figure 2

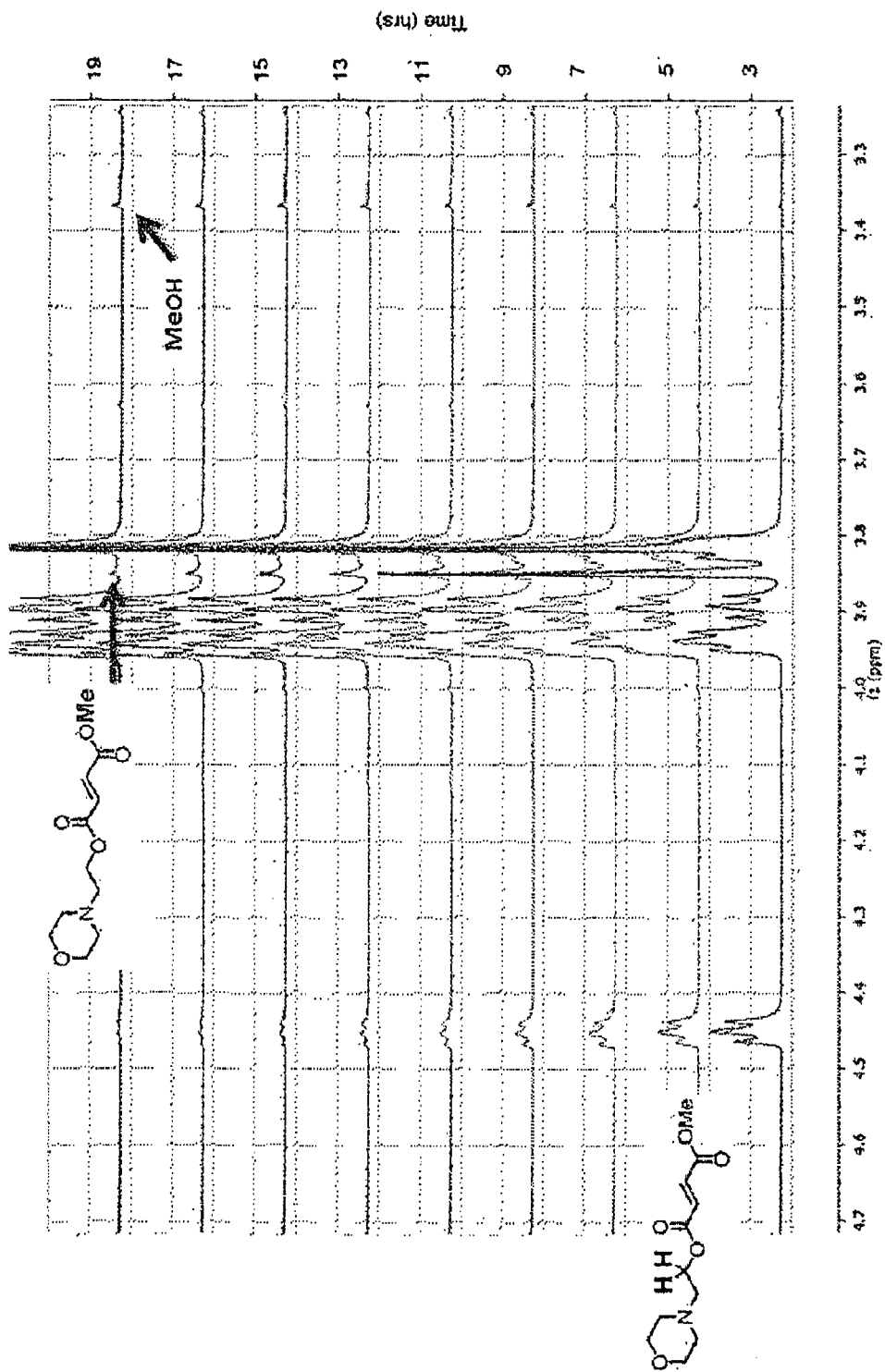


Figure 3

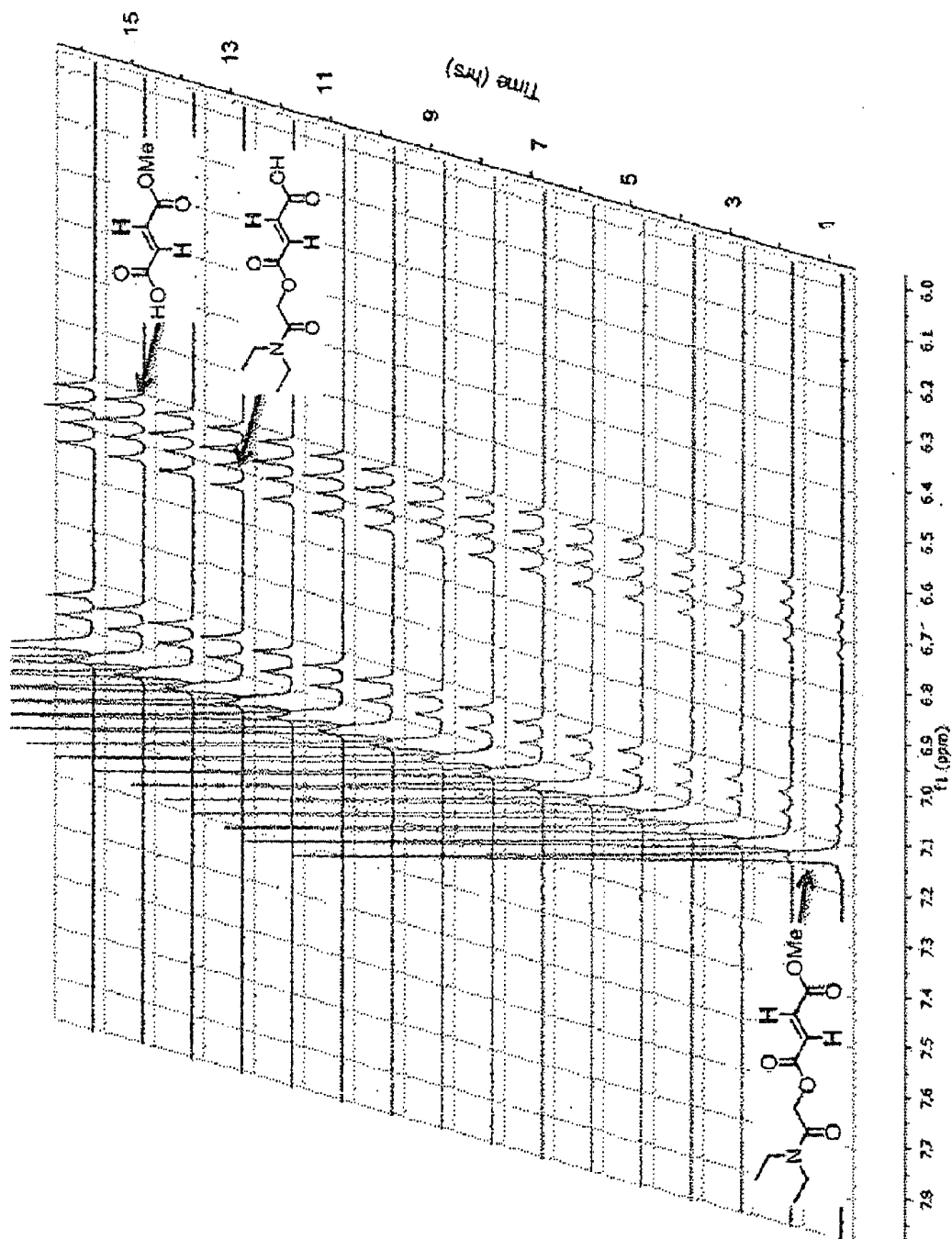


Figure 4

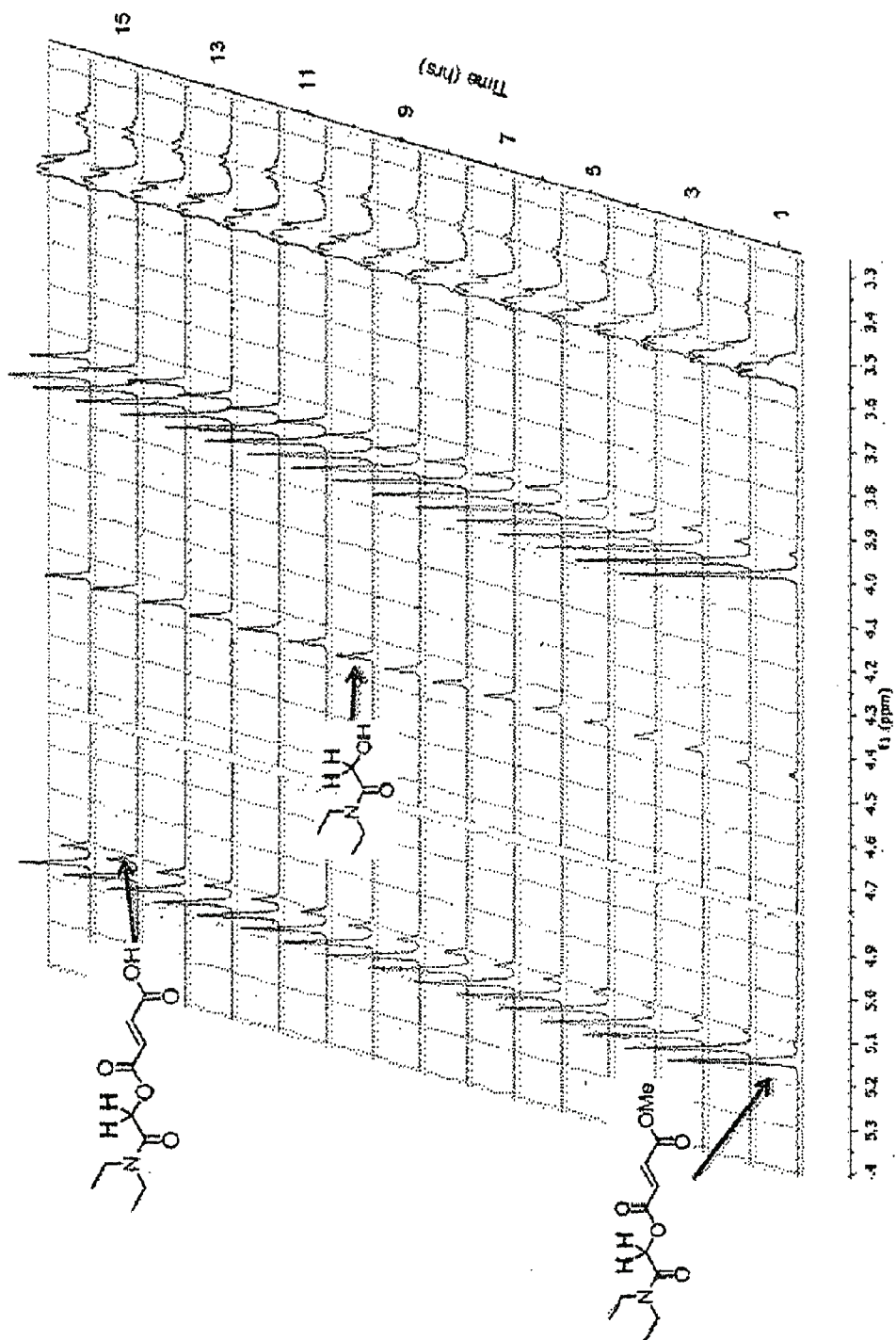


Figure 5

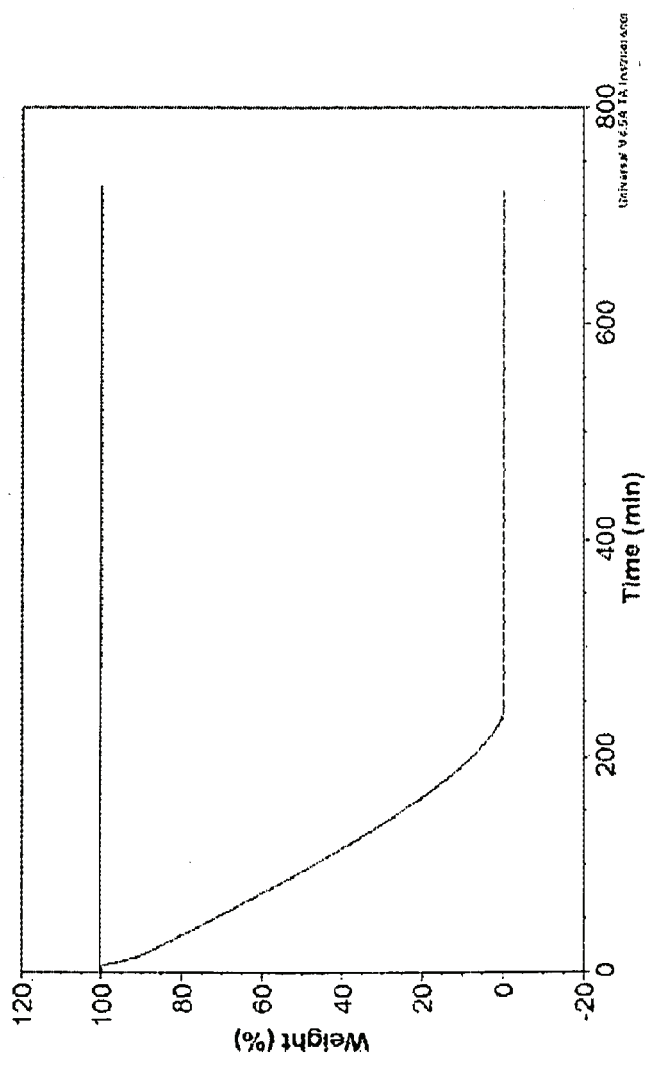


Figure 6

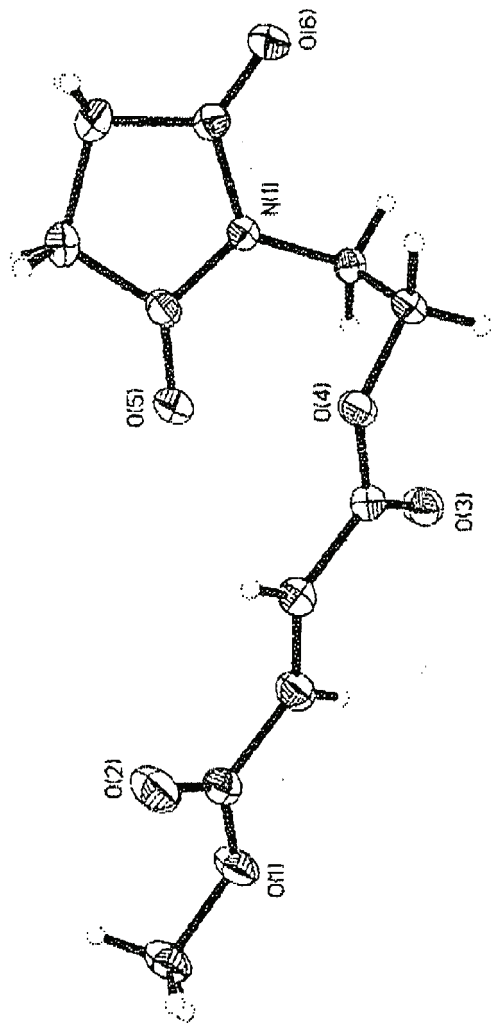


Figure 7