

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 241**

51 Int. Cl.:

C07D 295/15 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

A61P 9/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2008 E 08726679 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **06.01.2010 EP 2139877**

54 Título: **Derivados deuterados de piperazina como compuestos antianginosos**

30 Prioridad:

07.03.2007 US 893494 P

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

11.02.2013

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 500
LEXINGTON, MA 02421-7966, US**

72 Inventor/es:

**HARBESON, SCOTT L. y
MASSE, CRAIG E.**

74 Agente/Representante:

URÍZAR ANASAGASTI, José Antonio

ES 2 395 241 T3

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

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 [0001] La ranolazina, también conocida como 1-[3-(2-Metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil]-4-[(2,6 dimetilfenil)aminocarbonilmetil] piperazina; y N-(2,6-Dimetilfenil)-4-[2-hidroxi-3-(2-metoxifenoxi)propil]piperazina-1-acetamida es un inhibidor parcial de oxidación de ácidos grasos (pFOX). Su síntesis se describe en la patente U.S. 4,567,264.

10 [0002] La ranolazina es un compuesto de dosis oral con unos efectos antianginosos y anti-isquémicos sin reducción en la frecuencia cardiaca o presión sanguínea. No se conoce su mecanismo de acción, pero se cree que es un inhibidor de canal de iones (ver Pharmacology Review CDER Approval Package for Application Number NDA 21-526 and Antzelevitch, C et al., Circulation 2004, 110, p. 904-910), incluso aunque no hay un claro entendimiento de la electrofisiología del compuesto y su eficacia en anginas estables. Publicaciones recientes divulgaron datos apoyando la ranolazina como un inhibidor de corriente tardía de sodio, lo que podría explicar su actividad cardiovascular (ver Undrovinas, AI et al, J Cardiovasc Electrophysiol 2006, 17:S169; Hale SL et al, J Pharmacol Exp Ther 2006, 31:418 and Fredj S et al, Br J Pharmacol 2006, 148:16).

15 [0003] La ranolazina ha sido evaluada en pruebas clínicas para pacientes con angina crónica que permanecen sintomáticos a pesar de tratamiento con la dosis máxima de otro agente anti-anginoso. Reducciones estadísticamente significativas en la frecuencia del ataque de angina y el uso de nitroglicerina han sido mostradas clínicamente. Estudios clínicos mostraron también incrementos estadísticamente importantes en la duración del ejercicio y tiempo para la angina. Ver Stone PH et al., J Am Coll Cardiol 2006, 48, 566; Chaitman, BR et al., Circulation 2002, 106(19, Suppl. 2):
20 Abst 1649; y la etiqueta aprobada para NDA nº. 021526, en la página web Drugs@FDA.gov.

[0004] La ranolazina se ha aprobado para el tratamiento de angina crónica en pacientes que no han logrado la respuesta adecuada con otros medicamentos anti-anginosos. Se aprobó para el uso en combinación con otros medicamentos anti-anginosos, incluyendo bloqueantes de canales de calcio, beta bloqueantes, y nitratos. Está también actualmente en pruebas de fase III en los EEUU para el tratamiento de angina inestable (síndrome coronario agudo).

25 [0005] A pesar de las actividades beneficiosas de la ranolazina, existe una necesidad continuada de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.

RESUMEN DE LA INVENCION

30 [0006] Esta invención se refiere a compuestos novedosos que parcialmente inhiben la oxidación de ácidos grasos y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente. Más concretamente, esta invención se refiere a compuestos novedosos que son derivados de la ranolazina. Esta invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de esta invención y un portador y el uso de los compuestos revelados y composiciones en métodos de tratar enfermedades y afecciones que se tratan beneficiosamente por inhibidores parciales de oxidación de ácidos grasos, tales como la ranolazina.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

35 [0007] Los términos "aliviar" y "tratar" son usados indistintamente e incluyen tanto el tratamiento terapéutico como el tratamiento profiláctico (reduciendo la probabilidad de desarrollo). Ambos términos significan reducir, frenar, suprimir, atenuar, disminuir, o estabilizar el desarrollo o progresión de un enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno aquí definido), menguar la severidad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

40 [0008] El término "inhibidor de la oxidación parcial de ácidos grasos" se refiere a un compuesto que suprime la producción de ATP a partir de la oxidación de ácidos grasos y consecuentemente estimula la producción de ATP de la oxidación de glucosa y lactato.

[0009] "Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano.

45 [0010] Se reconocerá que alguna variación de la abundancia natural isotópica sucede en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de las sustancias químicas usadas en la síntesis. Así, una preparación de ranolazina inherentemente contendrá pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados y/o conteniendo ¹³C. La concentración isótopos de hidrógeno y carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial comparada con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Ver, por ejemplo, Wada E et al., Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725.

50 [0011] Los compuestos de la presente invención se distinguen de tales formas menores que ocurren naturalmente en que el término "compuesto" como se usa en esta invención se refiere a una composición de materia que tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 500 (7.5% de incorporación de deuterio) por cada átomo de deuterio que esté presente en un sitio designado como un sitio de deuteración en la Fórmula (I) y Fórmula A.

[0012] En los compuestos de la invención, se quiere decir que cualquier átomo no específicamente designado como un isótopo en particular representa cualquier isótopo estable de ese átomo a menos que indicado de otro modo. A menos que se indique de otro modo, cuando una posición es específicamente designada como "H" o "hidrógeno," se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición de abundancia isotópica natural.

5 **[0013]** El término "factor de enriquecimiento isotópico" como aquí se usa significa la proporción entre la abundancia isotópica (por ejemplo, D o ^{13}C) en una posición específica en un compuesto de esta invención y la abundancia que ocurre naturalmente de ese isótopo. La abundancia natural del deuterio es 0.015%. La abundancia natural de ^{13}C es 1.11%.

10 **[0014]** En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio presente en un sitio designado como un sitio potencial de deuteración en el compuesto de al menos 1000 (15% de incorporación de deuterio), al menos 1500 (22.5% incorporación de deuterio), al menos 2000 (30% de incorporación de deuterio), al menos 2500 (37.5% de incorporación de deuterio), al menos 3000 (45% de incorporación de deuterio), al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio). Se entiende que el factor de enriquecimiento isotópico de cada deuterio presente en un sitio designado como un sitio de deuteración es independiente de otros sitios deuterados. Por ejemplo, si hay dos sitios de deuteración en un compuesto un sitio podría estar deuterado a 22.5% mientras que el otro podría estar deuterado a 37.5% y aún ser considerado un compuesto donde el factor de enriquecimiento isotópico es al menos 1500 (22.5%).

25 **[0015]** La fórmula estructural aquí descrita puede o no indicar si los átomos en ciertas posiciones están isotópicamente enriquecidos o no. En una realización más general, cuando una fórmula estructural no indica respecto a si una posición en particular está enriquecida isotópicamente o no, se entiende que los isótopos estables en la posición concreta están presentes en abundancia natural, o, alternativamente, que esa particular posición está isotópicamente enriquecida con uno o más isótopos estables que ocurren de modo natural. En una realización más específica, los isótopos estables están presentes en abundancia natural en todas las posiciones en un compuesto no específicamente designado como isotópicamente enriquecido.

30 **[0016]** El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención únicamente en la composición isotópica del mismo. Los isotópologos pueden diferir en el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones y/o en la(s) posición(es) de enriquecimiento isotópico.

[0017] El término "compuesto," como aquí se usa, también pretende incluir solvatos o hidratos del mismo.

35 **[0018]** Una sal de un compuesto de esta invención está formada entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como el grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Por consiguiente, en una realización, el compuesto es una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

40 **[0019]** El término "farmacéuticamente aceptable," como aquí se usa, se refiere a un componente que es, dentro del ámbito de un juicio médico correcto, adecuado para el uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y son acordes con una relación riesgo/beneficio favorable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir cualquier sal no tóxica que, por administración a un receptor, es capaz de proporcionar, bien directamente o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contra-ión farmacéuticamente aceptable" es una parte iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal por administración a un receptor.

45 **[0020]** Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptable incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yoghídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maléico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos relacionados orgánicos e inorgánicos. Tales sales farmacéuticamente aceptables así incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, sulfonato de xileno, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido maléico.

[0021] Como aquí se usa, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

[0022] Como aquí se usa, el término "solvato" significa un compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similar, unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

[0023] Los compuestos de la presente invención (por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I) contienen un carbono asimétrico. Por lo tanto, los compuestos de esta invención pueden existir bien como enantiómeros individuales (por ejemplo, uno de (S) o (R)), o mezclas de los dos enantiómeros. Un compuesto de la presente invención incluirá ambas mezclas racémicas, y también respectivos estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa aquí significa que menos del 25% de otros estereoisómeros, menos del 10% de otros estereoisómeros, menos del 5% de otros estereoisómeros, menos del 2% de otros estereoisómeros, o menos de "X%" de otros estereoisómeros (en donde X es un número entre 0 y 100, incluidos están presentes. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado son bien conocidos en la técnica y pueden ser aplicados como practicable para compuestos finales o para sustancias de partida o intermedios.

[0024] El término "compuestos estables," como aquí se usa, se refiere a los compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines aquí detallados (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios almacenables o aislables, tratar una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

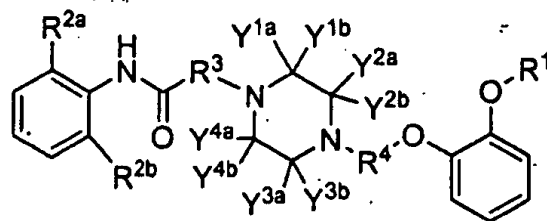
[0025] "D" se refiere a deuterio.

[0026] "Estereoisómero" se refiere a tanto los enantiómeros como a los diastereómeros.

[0027] A lo largo de esta especificación, la referencia a "cada R" incluye, de manera independiente, cualquier grupo "R" (por ejemplo, R¹, R², R³, R⁴, y R⁵) donde sea aplicable.

Compuestos Terapéuticos

[0028] La presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula A:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo donde:

R¹ es -CD₃;

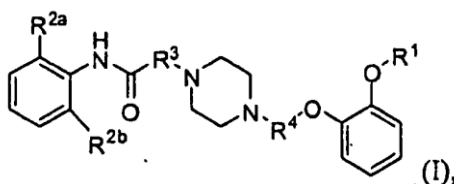
cada una de R^{2a}, y R^{2b} es independientemente seleccionada de -CH₃, y -CD₃;

R³ es seleccionada de -CH₂- y -CD₂-;

R⁴ es -C(R⁵)₂-CR⁵OH-C(R⁵)₂-, en donde cada R⁵ es independientemente seleccionada de D y H; y

cada Y es independientemente seleccionada de H y D.

[0029] En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la Fórmula I:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde cada R se define como arriba para la Fórmula A.

[0030] En otra realización más de la Fórmula A o la Fórmula I, R^{2a} y R^{2b} son simultáneamente -CD₃.

[0031] En otra realización más de la Fórmula A o la Fórmula I, R³ es -CD₂.

[0032] Según otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R⁴ es -CD₂-CR⁵OH-C(R⁵)₂- o -C(R⁵)₂-CR⁵OHCD₂.

5 [0033] Según otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R⁴ es -CD₂-CR⁵OH-CD₂.

[0034] Según otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R⁴ es -CD₂-CDOH-CD₂.

[0035] En otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R¹, R^{2a}, y R^{2b} son simultáneamente -CD₃.

[0036] En otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R¹ es -CD₃; y R³ es -CD₂.

[0037] En otra realización más de la Fórmula A o la Fórmula I, R^{2a} y R^{2b} son simultáneamente -CD₃; y R³ es -CD₂.

10 [0038] Según otra realización de la Fórmula A o la Fórmula I, R¹, R^{2a}, y R^{2b} son simultáneamente -CD₃; y R³ es -CD₂.

[0039] En una realización de la Fórmula A, cada Y es el mismo. En una realización más específica, cada Y es deuterio.

[0040] En otra realización más, el compuesto es un compuesto de la Fórmula A, cada Y es el mismo y el compuesto es seleccionado de cualquiera de los compuestos en la Tabla 1 abajo.

TABLA 1 Compuestos de Ejemplo de la Fórmula A o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

| Compuesto | Cada Y | R ¹ | R ^{2a} | R ^{2b} | R ³ | R ⁴ |
|-----------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| 100 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CD ₂ | CH ₂ CH(OH) CH ₂ |
| 102 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ | CD ₂ CD(OH) CD ₂ |
| 105 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH) CD ₂ |
| 107 | H | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH) CD ₂ |
| 108 | H | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CH ₂ | CH ₂ CH(OH) CH ₂ |
| 109 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ | CH ₂ CH(OH) CH ₂ |
| 110 | D | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH) CD ₂ |

15

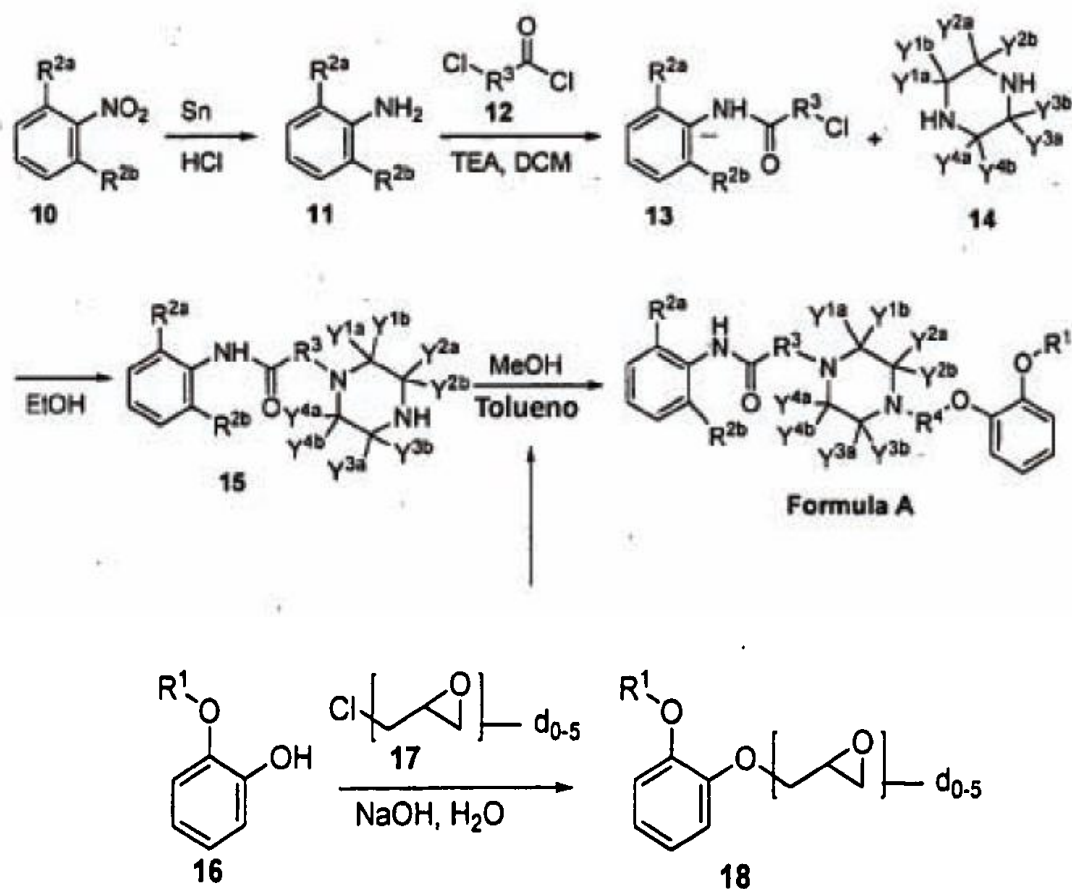
[0041] Según otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones establecidas más arriba está presente en su abundancia natural isotópica.

20 [0042] La síntesis de los compuestos de la Fórmula I y la Fórmula A puede ser fácilmente lograda por químicos sintéticos de aptitudes normales. Se revelan procedimientos e intermedios relevantes, por ejemplo en la Patente U.S. 4.567.264.

[0043] Tales métodos pueden ser llevados a cabo utilizando correspondientes reactivos deuterados y opcionalmente, otros reactivos conteniendo isótopo para sintetizar los compuestos aquí delineados, o invocando protocolos sintéticos estándar conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos a una estructura química.

SÍNTESIS MODELO

25 [0044] Un método conveniente para sintetizar compuestos de la Fórmula A es descrito en el esquema 1:



5 [0045] Como se muestra en el Esquema 1, el compuesto deuterado **10** es reducido a la anilina con estaño y ácido clorhídrico (Furniss, BS et al., *Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry* 4th Ed, Longman Scientific, Essex, UK, p. 659). La anilina **11** es entonces reaccionada con cloruro ácido deuterado **12** para proporcionar amida **13**. La reacción con piperazina deuterada **14** en etanol refluente produce piperazina N-alquilada **15**. El guayacol deuterado **16** es reaccionado con epíclorohidrina deuterada **17** en base acuosa para proporcionar epoxiéter **18** (ver Khadidar, B et al., *Syn Comm* 1997, 27:2051). La reacción de **15** con **18** en metanol/tolueno refluente proporciona compuestos de la Fórmula A.

10 [0046] Más particularmente, como se muestra en el Esquema 1, el compuesto comercialmente disponible **10** ($R^{2a} = R^{2b} = CD_3$) es reducido a anilina con estaño y ácido clorhídrico (Furniss, BS et al., *Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry* 4th Ed, Longman Scientific, Essex, UK, p. 659). La anilina **11** es entonces reaccionada con el cloruro ácido **12** ($R^3 = CD_2$, preparado a partir de ácido comercialmente disponible según Pellegata, R et al., *Synthesis* 1985, 5: 517) para proporcionar la amida **13**. La reacción con la piperazina **14** en etanol refluente produce la piperazina N-alquilada **15**. El guayacol comercialmente disponible **16** ($R^1 = CD_3$) es reaccionado con la epíclorohidrina comercial **17** (d5) en base acuosa para proporcionar el epoxiéter **18** (ver Khadidar, B et al., *Syn Comm* 1997, 27:2051). La reacción de **15** con **18** en metanol/tolueno refluente proporciona compuestos de la Fórmula A.

20 [0047] Los enfoques y compuestos específicos mostrados no pretenden ser limitativos. Las estructuras químicas en los presentes Esquemas describen variables que son por la presente definidas proporcionalmente con las definiciones químicas de grupo (fracciones, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuesto, sea, identificado por el mismo nombre de variable (por ejemplo, R^1, R^2, R^3, R^4 , etc.) o no. La adecuación de un grupo químico en una estructura de compuesto para el uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto normal en la materia.

25 [0048] Métodos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula I y Fórmula A y sus precursores sintéticos, incluyendo aquéllos dentro de rutas no explícitamente mostradas en los esquemas aquí, están dentro de los medios de los químicos de conocimiento normal en la materia. Se conocen en la técnica transformaciones sintéticas químicas y metodologías de grupo de protección (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); and Paquette L, Ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y posteriores ediciones de los mismos.

[0049] Combinaciones de sustituyentes y variables contempladas por esta invención son únicamente aquéllas que resultan en la formación de compuestos estables.

COMPOSICIONES

5 **[0050]** La invención también proporciona composiciones sin pirógeno comprendiendo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I o Fórmula A (por ejemplo, incluyendo cualquiera de las Fórmulas de aquí), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable; y un soporte aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en donde el soporte es un soporte farmacéuticamente aceptable. El soporte(s) debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingrediente de la formulación y, en el caso de un soporte farmacéuticamente aceptable, no nocivo para el receptor del mismo en cantidades típicamente utilizadas en medicamentos.

10 **[0051]** Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser usados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores iónicos, alúmina, estereato de aluminio, lecitina, proteínas de suero, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato dihidrógeno de sodio, fosfato dihidrógeno de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trislicato de magnesio, pirrolidona polivinilo, sustancias en base a celulosa, glicol de polietileno, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros bloque de polieoxipropileno-polietileno, glicol de polietileno y lanolina

15 **[0052]** Si fuese necesario, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas pueden ser mejoradas por métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lípidos en la formulación. Ver "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly WaterSoluble Drugs (Drugs and the Farmaceutica Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

20 **[0053]** Otro método conocido para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Ver la patente U.S. 7.014.866; y las publicaciones de patente estadounidense U.S. 20060094744 y 20060079502.

25 **[0054]** Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las presentes fórmulas aquí es administrado transdérmicamente (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosis unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y puede ser preparada por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th Ed. (1985).

30 **[0055]** Tales métodos de preparación incluyen el paso de poner en asociación con la molécula a administrar ingredientes tales como el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones son preparadas poniendo en asociación uniforme e íntimamente los ingredientes activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si fuese necesario, dando forma al producto.

35 **[0056]** En ciertas realizaciones, el compuesto es administrado oralmente. Composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas, sobres, o comprimidos cada uno de ellos conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; empaquetado en liposomas; o como un bolus, etc. Cápsulas blandas de gelatina pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden incrementar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

40 **[0057]** En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que son comúnmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estereato de magnesio, se añaden también normalmente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran oralmente, el ingrediente activo es combinado con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes pueden ser añadidos.

45 **[0058]** Composiciones orales incluyen formulaciones de liberación prolongada, tales como comprimidos de liberación prolongada recubiertos con película. Tales formulaciones de liberación prolongada pueden ser preparadas de manera parecida a las formulaciones de liberación prolongada de ranolazina, que se describe en las publicaciones de PCT WO2006074398 Y WO2001066093, así como en la Patente U.S. 6.303.607, cada una de las cuales es aquí incorporada como referencia en su totalidad.

[0059] Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas comprendiendo los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas comprendiendo el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina; o sacarosa y acacia.

5 **[0060]** Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles no acuosas que pueden contener antioxidantes, buffers, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor afectado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y frascos estancos, y pueden ser almacenadas en un estado liofilizado necesitando sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Soluciones
10 y suspensiones para inyección extemporánea pueden ser preparadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

15 **[0061]** Tales soluciones para inyección pueden ser en la forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa estéril inyectable. Esta suspensión puede ser formulada según las técnicas conocidas en la materia utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tal como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación estéril inyectable puede ser también una solución o suspensión estéril inyectable en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanediol. Entre los vehículos y disolventes que pueden ser empleados están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, aceites fijos estériles son tradicionalmente empleados como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, cualquier aceite fijo blando puede ser empleado incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite pueden también contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.
20

25 **[0062]** Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administradas en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones pueden ser preparadas mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales sustancias incluyen, pero no están limitadas a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

30 **[0063]** Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser administrada por inhalación o aerosoles nasales. Tales composiciones son preparadas según técnicas bien conocidas en técnica de formulación farmacéutica y pueden ser preparadas como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/o otros agentes dispersantes o solubilizantes conocidos en la materia. Ver, por ejemplo, la Patente U.S. Nº. 6.803.031.

35 **[0064]** La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica tópicamente a la piel, la composición farmacéutica debería ser formulada con una pomada adecuada conteniendo los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Portadores para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo sin plomo, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno-polioxietileno, cera emulsionante, y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede ser formulada con una loción o crema adecuada conteniendo el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Portadores adecuados incluyen, pero no están limitados a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres de cetilo, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden ser también aplicadas tópicamente al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética también se incluyen en esta invención.
40
45

[0065] La aplicación de la terapia sujeto puede ser local, de forma que sea administrada en el sitio de interés. Diversas técnicas pueden ser usadas para proporcionar las composiciones sujeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares proyectiles, gel plurónico, stents, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione el acceso interno.

50 **[0066]** Así, según otra realización más, los compuestos de esta invención pueden ser incorporados dentro de composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, stents o catéteres. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos recubiertos implantables son conocidos en la materia y son ejemplificados en las Patentes U.S. Nº. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Las coberturas son típicamente sustancias poliméricas biocompatibles tales como un polímero hidrogel, polimetil-disiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de vinilo etileno, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar opcionalmente cubiertos por una capa final adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición. Las coberturas para dispositivos invasivos tienen que ser incluidas dentro de la definición del portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables, como se usan aquí estos términos.
55

[0067] Conforme a otra realización, la invención proporciona un método para recubrir un dispositivo médico implantable comprendiendo el paso de contactar el dispositivo con la composición de recubrimiento antes descrita. Será evidente para los expertos en la materia que la cobertura del dispositivo sucederá antes de la implantación en un mamífero. .

5 **[0068]** Conforme a otra realización, la invención proporciona un método para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármacos comprendiendo el paso de contactar el dispositivo de liberación del fármaco con un compuesto o composición de esta invención. Los dispositivos implantables de liberación de fármacos incluyen, pero no están limitados a, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difusible y obleas de polímero biodegradable.

10 **[0069]** Conforme a otra realización la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o composición de esta invención, de modo que el compuesto sea terapéuticamente activo.

[0070] Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo implantable de liberación de fármaco impregnado con o conteniendo un compuesto o una composición de esta invención, de forma que el compuesto es liberado del dispositivo y es terapéuticamente activo.

15 **[0071]** Donde un órgano o tejido es accesible (por ejemplo, por extracción del paciente/sujeto o procedimiento quirúrgico) tal órgano o tejido puede ser bañado en un medio conteniendo una composición de esta invención, una composición de esta invención puede ser pintada sobre el órgano, o una composición de esta invención puede ser aplicada de cualquier otra manera conveniente.

20 **[0072]** En otra realización, una composición de esta invención además comprende un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede ser seleccionado de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto con el mismo mecanismo de acción que la ranolazina. Tales agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con ranolazina, incluyendo pero no limitados a, , bloqueadores de canales de calcio; betabloqueantes; nitratos; un agente remodelador tal como tartato de Metoprolol, maleato de Enalapril y otros agentes descritos en WO200605316; piridoxal-5'-fosfato y otros agentes descritos en WO2006058411; un inhibidor de absorción de esteroles tal como aquellos descritos en WO2002058731; un inhibidor tipo-1 de intercambiador hidrógeno - sodio como los descritos en la Patente U.S. 6.423.705; un inhibidor de HMG CoA reductasa; un inhibidor UCP y/o un anticuerpo Fas como los descritos en la WO2005070126; un agonista del receptor de adenosina A-3, como los descritos en WO2001023399; un antagonista de aldosterona, como eplerenona y otros descritos en WO2002009761; y una quinolina o un derivado o un intermedio de la misma como descrito en WO2001013907.

30 **[0073]** En otra realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada de una enfermedad o afección cardiovascular incluyendo, pero no limitado a, isquemia y lesión de corazón y de tejido neuronal causada por ella, angina, remodelación del ventrículo izquierdo tras insuficiencia cardíaca, arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva e infarto de miocardio; diabetes; obesidad; colesterol sérico elevado; infecciones víricas; disfunción endotelial; efectos patológicos de incrementos agudos en flujo de ácidos grasos libres; enfermedades inflamatorias; enfermedades proliferativas; y heridas.

35 **[0074]** En una realización, el segundo agente terapéutico es seleccionado de un bloqueador beta, un bloqueador de canales de calcio o un nitrato.

[0075] En una realización, el segundo agente terapéutico es el bloqueador de canales de calcio amlodipina.

[0076] En otra realización, el segundo agente terapéutico es el bloqueador beta atenolol.

40 **[0077]** En otra realización, el segundo agente terapéutico es el nitrato nitroglicerina.

45 **[0078]** En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos antes descritos, en donde el compuesto y segundo agente terapéutico son asociados entre sí. El término "asociados entre sí" como aquí se usa significa que las formas de dosificación separadas son empaquetadas juntas o unidas entre sí de otro modo de forma que es fácilmente aparente que se pretende que las formas de dosificación separadas sean vendidas y administradas juntas (con menos de 24 horas entre una y otra, consecutivamente o simultáneamente).

50 **[0079]** En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa aquí "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar (terapéuticamente o profilácticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o evolución del trastorno en tratamiento, evitar el avance del trastorno en tratamiento, causar la regresión del trastorno en tratamiento, o aumentar o mejorar el efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia.

[0080] La interrelación de las dosificaciones para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) es descrita en Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 1966, 50: 219. El área de la superficie

corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y peso del paciente/sujeto. Ver, p.ej., Scientific Tables, Geigy Farmaceuticas, Ardsley, N.Y., (1970) 537.

[0081] En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención para un sujeto adulto humano puede oscilar de 1 a 10000 mg/día. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención para un sujeto adulto humano puede oscilar de 100 a 5000 mg/día. En otra realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención para un sujeto adulto humano puede oscilar de 100 to 2000 mg/día.

[0082] En una realización más particular, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar de unos 5 mg a unos 10000 mg por dosis, a partir de unos 50 mg por dosis a unos 5000 mg por dosis, de unos 100 mg hasta unos 2000 mg por dosis, o de unos 500 mg a unos 1000 mg por dosis. La dosificación puede ser de 1 a 4 veces por día. Por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 veces por día. En una realización particular, la dosificación es 2 veces por día.

[0083] Las dosis eficaces variarán, como se reconocerá por los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el tamaño, sexo, edad, y estado general de salud del paciente/sujeto, excipiente usado, posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del médico del tratamiento. Por ejemplo, puede determinarse la orientación para seleccionar una dosis eficaz por referencia a la información prescriptiva para la ranolazina.

[0084] Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre el 20% y el 100% de la dosificación normalmente utilizada en un régimen de monoterapia utilizando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la materia. Ver, por ejemplo, Wells et al., Eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Ed., Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

[0085] Se espera que algunos de los agentes terapéuticos antes referidos actuarán sinérgicamente con los compuestos de esta invención. Cuando esto ocurre, permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención sea reducida respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos tóxicos secundarios de sea el segundo agente terapéutico o un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad mejorada de administración o reducido uso y/o gasto total de preparación o formulación del compuesto.

METODOS DE TRATAMIENTO

[0086] En otra realización, la invención proporciona los compuestos para un método de modular la actividad de oxidación de ácidos grasos en una célula, comprendiendo contactar una célula con uno o más compuestos de la Fórmula I o la Fórmula A.

[0087] Según otra realización, la invención proporciona compuestos para un método de tratar una enfermedad que es beneficiosamente tratada por un inhibidor de oxidación de ácidos grasos que comprende la etapa de administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de esta invención. Tales enfermedades son bien conocidas en la materia e incluyen, pero no están limitadas a, una enfermedad o afección cardiovascular incluyendo, pero no limitada a, isquemia y daño al tejido cardíaco y neuronal causado por ella, angina (tanto crónica como inestable), arritmias, fallo cardíaco congestivo, infarto de miocardio; diabetes; otros efectos patológicos de incrementos agudos en el flujo de ácidos grasos libres; enfermedades inflamatorias; enfermedades proliferativas; y heridas.

[0088] En otra realización, los compuestos de esta invención son usados para tratar una enfermedad o afección en un sujeto con necesidad de los mismos seleccionada de angina crónica y angina inestable (síndrome coronario agudo).

[0089] Los métodos aquí definidos también incluyen aquéllos en los que el sujeto es indentificado como con necesidad de un tratamiento indicado particular. Identificar un sujeto con necesidad de tal tratamiento puede ser a juicio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetivo (por ejemplo, opinión) u objetivo (por ejemplo, medible por un método de ensayo o diagnóstico).

[0090] En otra realización, cualquiera de los métodos anteriores de tratamiento comprende el paso adicional de coadministrar al sujeto con necesidad del mismo uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede ser hecha a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para coadministrarse con ranolazina. Ejemplos de afecciones y enfermedades que pueden ser tratadas con un compuesto de esta invención (por ejemplo, los compuestos de la Fórmula I o la Fórmula A) en combinación con unos segundos agentes tarapéuticos son: 1) una enfermedad o afección cardiovascular utilizando un bloqueante de canales de calcio; un betabloqueante; un nitrato; un agente remodelante tal como tartato de Metropolol, maleato de Enalapril y otros agentes descritos en WO200605316; piridoxal-5'-fosfato y otros agentes descritos en W02006058411; un inhibidor de absorción de esteroles como los descritos en W02002058731; un inhibidor de tipo1 de intercambiador sodio-hidrógeno como los descritos en la Patente U.S. 6.423.705; un antagonista de la aldosterona, como la eplerenona y otros descritos

5 en WO2002009761; un inhibidor de la reductasa HMG CoA; o un agonista del receptor de adenosina A-3, como los descritos en WO2001023399 como el segundo agente terapéutico; 2) diabetes utilizando un inhibidor de la reductasa HMG CoA; un inhibidor de absorción de esteroles tal como aquellos descritos en WO2002058731; o un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); 3) obesidad utilizando un inhibidor de la reductasa HMG CoA; un inhibidor de absorción de esteroles como los descritos en WO2002058731; o un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); 4) colesterol elevado en suero usando un inhibidor de la reductasa HMG CoA; un inhibidor de absorción de esteroles como los descritos en WO2002058731; o un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); 5) infecciones víricas usando una quinolona o un derivado o un intermedio de la misma como descrito en WO2001013907; 6) disfunción endotelial usando un inhibidor de la reductasa HMG CoA; 7) tratamiento de enfermedades inflamatorias, enfermedades proliferativas o heridas utilizando un inhibidor de UCP, o un inhibidor de Fas, como los descritos en WO2005070126; y 8) enfermedades proliferativas utilizando un agente quimioterapéutico, tal como el descrito en WO2004111199.

15 **[0091]** En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen el tratamiento de la angina crónica y angina inestable administrando un compuesto de la Fórmula I o la Fórmula A y un segundo agente terapéutico seleccionado de un betabloqueante, un bloqueante de canales de calcio o un nitrato.

[0092] En una realización, el segundo agente terapéutico es el bloqueante de canales de calcio amlodipina.

[0093] En otra realización, el segundo agente terapéutico es el betabloqueante atenolol.

[0094] En otra realización, el segundo agente terapéutico es el nitrato nitroglicerina.

20 **[0095]** El término "co-administrado" como se usa aquí significa que el segundo agente terapéutico puede ser administrado junto con un compuesto de esta invención como parte de una forma de dosificación única (como una composición de esta invención comprendiendo un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como antes descrito) o como formas de dosificación múltiples, separadas. Alternativamente, el agente adicional puede ser administrado antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el(los) segundo(s) agente terapéutico(s) son administrados por métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, comprendiendo tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico a un sujeto, no descarta la administración separada del mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención al sujeto en otro momento durante el curso de un tratamiento.

30 **[0096]** Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas por los expertos en la técnica y puede ser hallada orientación para la dosificación en las patentes y solicitudes de patentes publicadas aquí referidas, así como en Wells et al., Eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Ed., Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, determinar el alcance de la cantidad eficaz óptima del segundo agente terapéutico entra totalmente dentro del juicio experimentado de los profesionales cualificados.

35 **[0097]** En una realización de la invención, donde un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor que la que sería su cantidad eficaz donde no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que la que sería su cantidad eficaz donde no se administra el compuesto de esta invención. De este modo, pueden minimizarse efectos secundarios no deseados asociados con elevadas dosis de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosificación mejorada y/o coste reducido del medicamento) serán aparentes para los expertos en la materia.

40 **[0098]** En otra realización, esta invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I o la Fórmula A, sólo o junto con uno de los segundos agentes terapéuticos antes descritos, en la fabricación de un medicamento, bien en una composición individual o en forma de dosificación separadas, para tratar una enfermedad que es beneficiosamente tratada por la ranolazina. Tales enfermedades son bien conocidas en la materia y se han indicado anteriormente. En una realización, la enfermedad es seleccionada de angina crónica y angina inestable.

MÉTODOS Y KITS DE DIAGNÓSTICO

50 **[0099]** Los compuestos y composiciones de esta invención son también útiles como reactivos en métodos para determinar la concentración de ranolazina en solución, examinar el metabolismo de la ranolazina y otros estudios analíticos. La utilidad de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas de este documento incluye su uso como estándares internos para determinar la(s) concentración(es) real(es) de correspondientes compuestos no deuterados (por ejemplo, la ranolazina) en matrices biológicas, tales como plasma.

55 **[0100]** Según una realización, la invención proporciona un método para determinar la concentración, en una muestra biológica de un compuesto no deuterado correspondiente a un compuesto de la Fórmula I o la Fórmula A, comprendiendo los pasos de:

- a) añadir una concentración conocida del compuesto de la Fórmula I o A, a la muestra biológica;
- b) someter la muestra biológica a un dispositivo de medición que distingue el compuesto no deuterado de un compuesto de la Fórmula I o A;
- 5 c) calibrar el dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de la Fórmula I o A con la concentración conocida del compuesto de la Fórmula I o A añadida a la muestra biológica; y
- d) determinar la concentración del compuesto no deuterado en la muestra biológica comparando la cantidad detectada del compuesto no deuterado con la cantidad detectada y concentración conocida del correspondiente compuesto de la Fórmula I o la A.

10 **[0101]** Los dispositivos de medición que pueden distinguir el compuesto no deuterado del correspondiente compuesto(s) de la Fórmula I o A incluyen cualquier dispositivo de medición que pueden distinguir entre compuestos que son de estructura idéntica excepto que uno contiene uno o más átomos de deuterio en lugar de uno o más átomos de hidrógeno, o uno o más átomos ¹³C en lugar de uno o más átomos ¹²C. Dispositivos ejemplares de medición incluyen un espectrómetro de masas, espectrómetro NMR, o espectrometro IR.

15 **[0102]** En otra realización, la invención proporciona un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de la Fórmula I o A comprendiendo los pasos de contactar el compuesto de la Fórmula I o A con una fuente metabolizante de enzima durante un período de tiempo y comparando la cantidad del compuesto con los productos metabólicos del compuesto tras el período de tiempo.

20 **[0103]** La presente invención también proporciona kits para tratar la angina crónica y la angina inestable. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica comprendiendo un compuesto de la Fórmula I o A o una sal de la misma, en donde la composición farmacéutica está en un recipiente; y (b) instrucciones describiendo un método para usar la composición farmacéutica para tratar angina crónica o angina inestable.

25 **[0104]** El recipiente puede ser cualquier vasija u otro aparato hermético que pueda guardar la composición farmacéutica. Ejemplos incluyen botellas, ampollas, botellas divididas o con recipientes multicámara, en donde cada división o cámara comprende una dosis única de la composición, un paquete de láminas dividido en donde cada división comprende una dosis única de composición, o un dosificador que dispensa dosis únicas de la composición. El recipiente puede ser de cualquier diseño o forma convencional como se conoce en la técnica que se hace de una sustancia farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de papel o cartón, una botella o bote de vidrio o plástico, una bolsa re-sellable (por ejemplo, para guarda un "recambio" de comprimidos para colocar en un recipiente diferente) o un paquete blíster de ampollas con dosis individuales para presionar hacia afuera del paquete según un programa terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma exacta de dosificación implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se usaría generalmente para guardar una suspensión líquida. Es viable que pueda usarse más de un recipiente junto en un paquete único para comercializar una forma de dosificación individual. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que se guarda a su vez dentro de una caja. En una realización, el recipiente es un blíster.

35 **[0105]** El kit puede comprender adicionalmente una ayuda de memoria del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico, farmacéutico o sujeto. Tales ayudas de memoria incluyen números impresos sobre cada cámara o división conteniendo una dosificación que se corresponde con los días del régimen en los que los comprimidos o cápsulas así especificados deberían ser tomados, o días de las semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Para dispensadores de dosis individuales, las ayudas de memoria además incluyen un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que han sido dispensadas y una memoria microchip que funciona con pilas acoplada con una señal recordatoria audible y/o legible de cristal líquido que, por ejemplo, muestra la fecha en que fue tomada la última dosis diaria y/o recuerda a uno cuando debe ser tomada la próxima dosis. Otras ayudas de memoria útiles en tales kits son calendarios impresos en una tarjeta, así como otras variaciones que pueden ser fácilmente evidentes.

45 **[0106]** Los kits de esta invención puede también comprender un dispositivo para administrar o medir una dosis unitaria de la composición farmacéutica. Tal dispositivo puede incluir un inhalador si la composición es una composición inhalable; un jeringuilla y una aguja si la composición es una composición inyectable; una jeringuilla, cuchara, bomba, o una vasija con o sin marcas de volumen si la composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o suministro apropiado para la formulación de dosis de la composición presente en el kit.

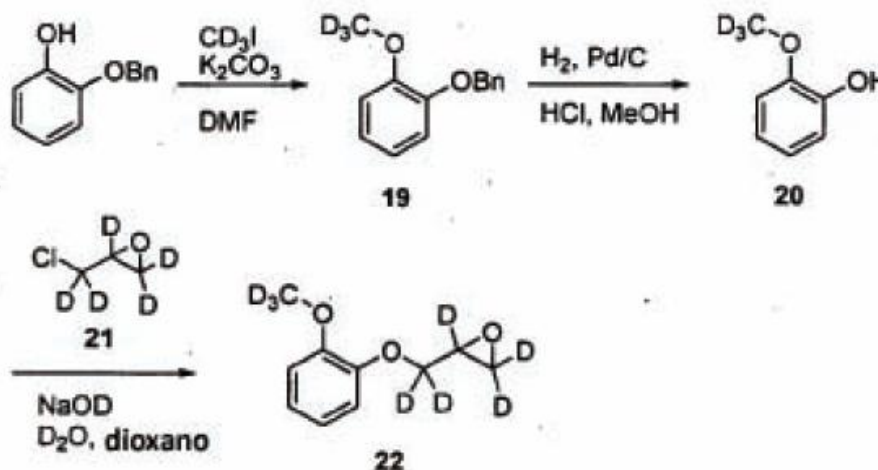
50 **[0107]** En cierta realización, los kits de esta invención pueden comprender en una vasija de recipiente separada una composición farmacéutica comprendiendo un segundo agente terapéutico, tal como uno de los anteslistados para usarse para co-administración con un compuesto de esta invención.

[0108] EJEMPLOS

Ejemplo 1. Síntesis del intermedio 2-((2-d₃-metoxifenoxi)-d₂-metil)-d₃-oxirano (**22**) (Ejemplo de Referencia)

[0109] El intermedio 22 fue preparado según el Esquema 2, más adelante. Detalles de la síntesis se establecen más adelante.

Esquema 2: Preparación del Intermedio 2-(d3-metoxifenoxy)-d2-metil)d3-oxirano
D2 O, Dioxano



5 [0110] **Síntesis de 1-(benziloxy)-2-d₃-metoxibenceno (19).** Yodometano-d₃ (25 g, 172 mmol) se añadió a una solución de 2-(benziloxy)fenol (25 g, 125 mmol) en 500 mL de DMF seguido de carbonato de potasio (19 g, 137 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 2 h. El sólido se eliminó por filtración y se lavó con acetato de etilo (200 mL). El filtrado orgánico se lavó secuencialmente con bicarbonato de sodio saturado y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , filtró y se concentró a presión reducida para dar un sólido amarillo. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (20 % de acetato de etilo/heptanos) para dar 27.8 g (102%) de 19 como un sólido blanco.

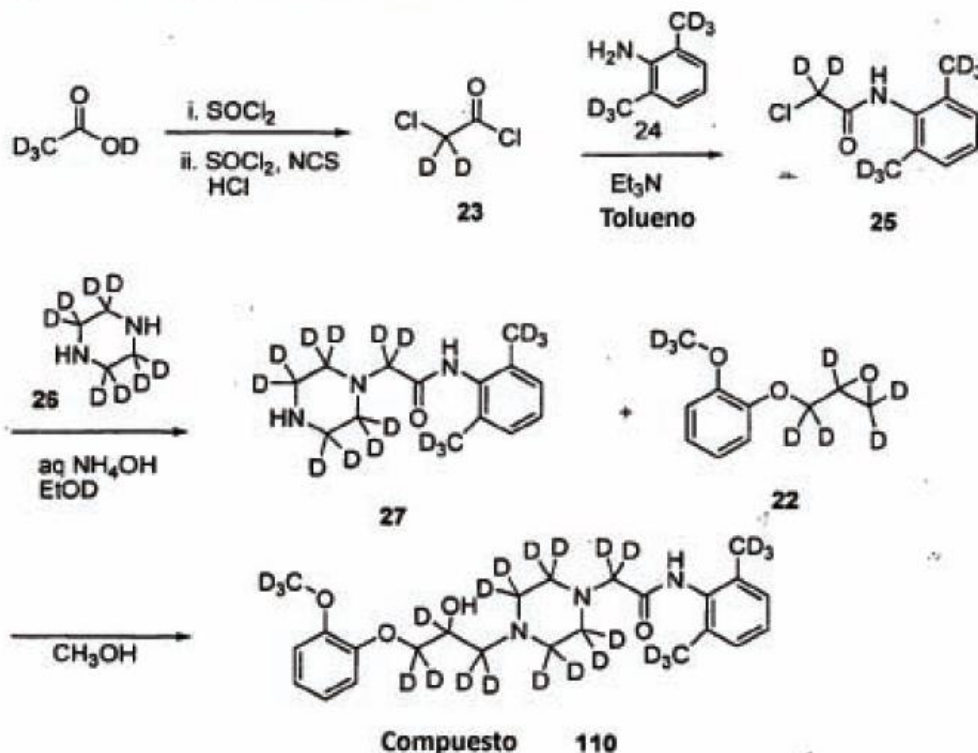
10 [0111] **Síntesis de 2-d₃-metoxifenol (20).** El compuesto 19 (27 g, 124 mmol) se disolvió en una mezcla de ácido clorhídrico 2N (15 mL) y metanol (300 mL) bajo N_2 y se añadió Pd-C 10% (6 g). La mezcla se hidrogenó a 40 psi de H_2 durante 6 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y la almohadilla se lavó con metanol (50 mL). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con diclorometano (300 mL). La solución se lavó con ácido clorhídrico 1N y con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida para dar 14.5 g (91.9%) del compuesto 20 como un aceite amarillo claro.

15 [0112] **Síntesis de 2-((2-d₃-metoxifenoxy)-d₂-metil)-d₃-oxirano (22).** Epiclorohidrina-d₅ 21 (6g, 61.5 mmol) se añadió a una solución de 7.8 g del compuesto 20 (61.3 mmol) en dioxano (60 mL) seguido de NaOD 40% en D_2O (4.4 mL, 64.6 mmol). La mezcla se agitó bajo condiciones de reflujo durante 4 h, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (60 mL). La capa acuosa además se extrajo con acetato de etilo (20 mL). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cromatografió sobre gel de sílice (25% acetato de etilo/heptanos) para dar 7 g (58%) del compuesto 22 como un aceite rosa.

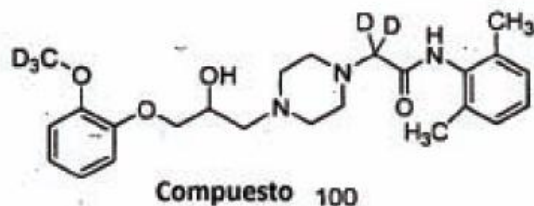
20 [0113] **Ejemplo 2.** Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)-d₈-piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 110).

25 [0114] El compuesto 110 se preparó según el Esquema 3, más adelante. Los detalles de cada paso en la síntesis se fijan más adelante como Método General A.

Esquema 3: Preparación del compuesto 110



- 5 [0115] **Síntesis de 2-d₂-cloroacetil cloruro (23).** Una solución de ácido acético-d₄ (6.4 mL, 133.2 mmol) en cloruro de tionilo (40 mL, 535 mmol) se agitó a 70 °C durante 30 min, luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió N-Clorosuccinimida (36.6 g, 266 mmol), cloruro de tionilo (27 mL, 370 mmol) y ácido clorhídrico concentrado (7 gotas). La mezcla se reflujo durante 2 hr a 90 °C. Se eliminó el mayor parte del cloruro de tionilo por destilación cuidadosa a presión reducida. Se filtró el residuo del bote, lavando el sólido con tetracloruro de carbono (50 mL). El filtrado se destiló cuidadosamente para dar 8 g (60 %) de **23** como un líquido transparente, bp 100-105 °C (760 mm Hg).
- 10 [0116] **Síntesis de 2-Cloro-N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2,2-d₂-acetamida (25).** Se añadió trietil amina (4.61 mL, 32.8 mmol) a una solución de 2,6-di(d₃-metil) anilina **24** (3.5 g, 27.3 mmol) en tolueno (50 mL) a 0 °C y se añadió el compuesto **23** (3.14 g, 27.3 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se extinguió la mezcla con ácido clorhídrico 2N (20 mL), y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. Se trituró el producto bruto con hexanos para dar 4.2 g (75%) of **25** como un sólido blanquecino.
- 15 [0117] **Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(d₈-piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (27).** El compuesto **25** (600 mg, 2.67 mmol) se añadió a una solución de piperazina-d₈ (1 g, 10.64 mmol) en etanol-d₁ (20 mL) Se agitó la mezcla bajo condiciones de reflujo durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió hidróxido de amonio (3.8 mL). Se concentró la mezcla por destilación a presión reducida. Se diluyó el residuo con diclorometano (80 mL) y se lavó la solución con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. Se trituró el producto bruto con MTBE para dar 700 mg (99 %) del compuesto **27** como un sólido gris.
- 20 [0118] **Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)-d₈-piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 110).** El compuesto **22** (454 mg, 2.42 mmol) se añadió a una solución del compuesto **27** (700 mg, 2.66 mmol) en metanol (30 mL). Se agitó la reacción bajo condiciones de reflujo durante 5 h y se concentró a presión reducida para dar un aceite marrón oscuro. Se diluyó el producto bruto con etanol (-200 mL), se decoloró con carbono activado (4 g), luego se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100% acetato de etilo seguido de 0-10% metanol/diclorometano) para dar 540 mg (50 %) del Compuesto **110** como un sólido marrón claro. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.87-6.99(m, 4H), 7.09-7.11 (m, 3H), 8.65 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 111.92, 114.75, 120.88, 121.94, 127.19, 128.31, 133.64, 134.82, 148.22, 149.82, 168.41. HPLC del 99.8% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP- método de gradiente 2-95% de ACN + 0.1% ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de retención a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.51 min. MS (M+H⁺): 452.4.
- 25 [0119] **Ejemplo 3. Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)propil) piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 100).**
- 30



[0120] El compuesto 100 se preparó según los Esquemas 1 y 3 anteriores, utilizando reactivos deuterados, y siguiendo el Método General A arriba descrito.

5 [0121] Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi) fenoxi) propil) piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 100). El compuesto 100 se preparó por medio del Método General A, antes, de 2-((2-d₃-metoxifenoxi)metil)oxirano (18, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 usando agentes deuterados) y N-(2,6-di(metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (15, donde R^{2a}, R^{2b}=CH₃, R³=CD₂, y todos Y=H; se preparó según los Esquemas 1 y 3 utilizando reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H), 2.56-2.65 (m, 4H), 2.74 (br s, 6H), 4.03-4.05 (m; 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.13 (m, 3H), 8.65 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.91, 53.80, 54.02, 60.76, 66.18, 72.53, 112.15, 115.01, 121.12, 122.20, 127.44, 128.55, 133.82, 135.19, 148.47, 150.07, 168.63. HPLC 99.7% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP - método del gradiente 2-95% ACN + 0.1 % ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de retención a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.52 min. MS (M+H⁺): 433.2.

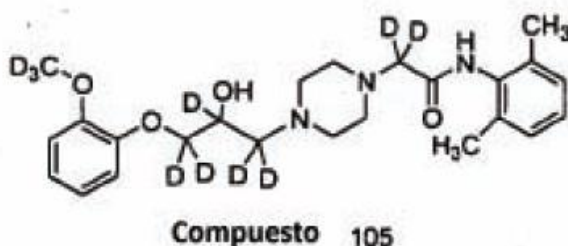
15 [0122] Ejemplo 4. Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)piperazina-1-il)acetamida (Compuesto 102).



[0123] El compuesto 102 se preparó según los Esquemas 1 y 3, arriba, utilizando reactivos deuterados, y siguiendo el Método General A descrito arriba.

20 [0124] Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)piperazina-1-il) acetamida (Compuesto 102). El compuesto 102 se preparó por medio del Método General A, arriba, a partir de 2-((2-d₃-metoxifenoxi)-d₂-metil)-d₃-oxirano (18, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 utilizando reactivos deuterados) y N-(2,6-di(metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)acetamida (15, donde R^{2a}, R^{2b}=CH₃, R³=CH₂, y todo Y=H; se preparó de acuerdo a los Esquemas 1 y 3 utilizando reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H), 2.59 (br s, 2H), 2.75 (br s, 6H), 3.21 (s, 2H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 3H), 8.64 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): □ 18.65, 53.49, 53.83, 61.64, 111.92, 114.77, 120.88, 121.95, 127.20, 128.30, 133.58, 134.95, 148.22, 149.83, 168.36. HPLC del 99.8% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP - método del gradiente 2-95% ACN + 0.1% ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de retención a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.52 min. MS (M+H⁺): 436.2.

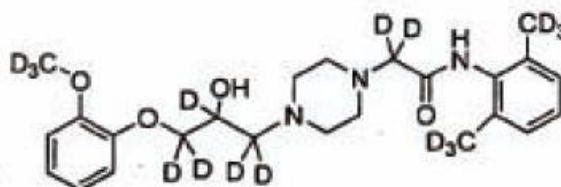
30 [0125] Ejemplo 5. Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 105).



[0126] El compuesto 105 se preparó de acuerdo a los Esquemas 1 y 3, antes, utilizando reactivos deuterados y siguiendo el Método General A descrito arriba.

5 [0127] Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 105). El compuesto 105 se preparó por medio del Método General A, arriba, de 2-((2-d₃-metoxifenoxi)-d₂-metil)-d₃-oxirano (18, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 utilizando reactivos deuterados) y N-(2,6-di(metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (15, donde R^{2a}, R^{2b}=CH₃, R³=CD₂, y todo Y=H; se preparó según los Esquemas 1 y 3 utilizando y reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H), 2.58 (br s, 2H), 2.74 (bs, 6H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 3H), 8.65 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.90, 53.74, 54.03, 112.16, 114.99, 121.13, 122.17, 127.43, 128.54, 133.83, 135.19, 148.48, 150.07, 168.63. HPLC del 99.5% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP- método del gradiente 2-95% ACN + 0.1% ácido fórmico in 3.3 min con 1.7 min de retención a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.52 min. MS (M+H⁺): 438.3.

10 [0128] **Ejemplo 6.** Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil) piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 107).

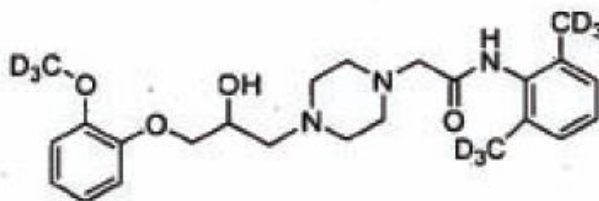


Compuesto 107

15 [0129] El compuesto 107 se preparó según los Esquemas 1 y 3, antes, utilizando reactivos deuterados, y siguiendo el Método General A arriba descrito.

20 [0130] Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)-d₅-propil)piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (Compuesto 107). El compuesto 107 se preparó por medio del Método General A, arriba, de 2-((2-d₃-metoxifenoxi)-d₂-metil)-d₃-oxirano (18, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 utilizando reactivos deuterados) y N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)-2,2-d₂-acetamida (15, donde R^{2a}, R^{2b}=CD₃, R³=CD₂, y todo Y=H; se preparó según los Esquemas 1 y 3 utilizando reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.59 (br s, 2H), 2.75 (br s, 6H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.13 (m, 3H), 8.65 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 53.48, 53.75, 55.78, 111.92, 114.75, 120.87, 121.93, 127.17, 128.29, 133.63, 134.81, 148.22, 149.82, 168.37. HPLC de 99.8% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP – método del gradiente 2-95% ACN + 0.1% ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de sujeción a 95% de ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.51 min. MS (M+H⁺): 444.3.

25 [0131] **Ejemplo 7.** Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)propil)piperazina-1-il)acetamida (Compuesto 108).



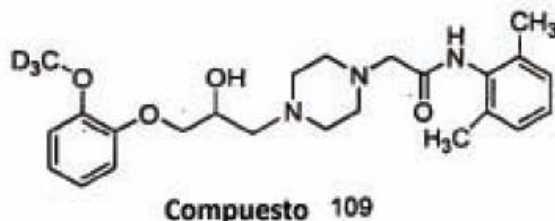
Compuesto 108

30 [0132] El compuesto 108 se preparó según los Esquemas 1 y 3, antes, utilizando reactivos deuterados, y siguiendo el Método General A descrito arriba.

35 [0133] Síntesis de N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)propil)piperazina-1-il)acetamida (Compuesto 108). El compuesto 108 se preparó por medio del Método General A, arriba, a partir de 2-((2-d₃-metoxifenoxi) metil)oxirano (18, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 utilizando reactivos deuterados) y N-(2,6-di(d₃-metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)acetamida (15, where R^{2a}, R^{2b}=CD₃, R³=CH₂, y todo Y=H; se preparó de acuerdo a los Esquemas 1 y 3 utilizando reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.54-2.65 (m, 4H), 2.74 (br s, 6H), 3.20 (s, 2H), 3.43 (br s, 1H), 4.03-4.05 (m, 2H), 4.11-4.19 (m, 1H), 6.87-6.99 (m, 4H), 7.06-7.14 (m, 3H), 8.64 (s, 1H). ¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 53.80, 54.05, 60.77, 61.87, 66.20, 72.53, 112.16, 115.00, 121.13, 122.20, 127.43,

128.55, 133.89, 135.07, 148.47, 150.07, 168.62. HPLC de 99.7% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP - método del gradiente 2-95% ACN + 0.1 % ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de retención a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.50 min. MS (M+H⁺): 437.4.

5 **[0134] Ejemplo 8.** Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi)fenoxi)propil)piperazina- 1-il)acetamida (Compuesto 109).



[0135] El compuesto 109 se preparó según los Esquemas 1 y 3, antes, utilizando reactivos deuterados, y siguiendo el Método General descrito arriba.

10 **[0136] Síntesis de N-(2,6-dimetilfenil)-2-(4-(2-hidroxi-3-(2-d₃-(metoxi) fenoxi) propil) piperazina- 1-il) acetamida (Compuesto 109).** El compuesto 109 se preparó por medio del Método General A, antes, de 2-((2-d₃-metoxifenoxi)metil)oxirano (**18**, donde R¹=CD₃; se preparó según los Esquemas 1 y 2 utilizando reactivos deuterados) y N-(2,6-di(metil)fenil)-2-(piperazina-1-il)acetamida (**15**, donde R^{2a}, R^{2b}=CH₃, R³=CH₂, y todo Y=H; se preparó según los Esquemas 1 y 3 utilizando reactivos deuterados). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.23 (s, 6H), 2.57-2.62 (m, 4H), 2.75 (br s, 6H), 3.22 (s, 2H), 4.04-4.05 (m, 2H), 4.14-4.18 (m, 1H), 6.87-7.00 (m, 4H), 7.08-7.11 (m, 3H), 8.65 (s, 1H). ¹³CNMR (75 MHz, CDCl₃): δ 18.65, 53.55, 53.82, 60.52, 61.63, 65.94, 72.28, 111.92, 114.78, 120.88, 121.97, 127.20, 128.30, 133.57, 134.95, 148.22, 149.83, 168.36. HPLC de 99.7% de pureza (método: columna de 20 mm C18-RP - método del gradiente 2-95% ACN + 0.1 % ácido fórmico en 3.3 min con 1.7 min de sujeción a 95% ACN; Longitud de onda: 210 nm): tiempo de retención: 2.49 min. MS (M+H⁺): 431.4.

EVALUACIÓN DE ESTABILIDAD DEL COMPUESTO

20 **[0137]** Previamente fueron descritos ciertos estudios in vitro del metabolismo del hígado en las siguientes referencias, cada una de las cuales es aquí incorporada en su totalidad: Obach RS, Drug Metab. Disp. 1999, 27: 1350; Houston, JB et al., Drug Metab. Rev. 1997, 29: 891; Houston JB Biochem Pharmacol 1994, 47: 1469; Iwatsubo T et al., Pharmacol. Ther. 1997, 73: 147 ; y Lave T. et al., Pharm. Res. 1997, 14: 152.

25 **[0138]** Ensayo Microsómico: La estabilidad metabólica de los compuestos de la Fórmula I o la Fórmula A se prueba utilizando incubaciones microsómicas hepáticas acumuladas. Se realizó entonces análisis por escaneo completo de LC-MS para detectar los metabolitos principales. Las muestras de los compuestos de ensayo, expuestos a microsomas de hígado humano acumulados, se analizaron utilizando detección de HPLC-MS (o MS/MS). Para determinar la estabilidad metabólica, se usó el control múltiple de reacción (MRM) para medir la desaparición de los compuestos de ensayo. Para la detección de metabolitos, se utilizaron escaneos completos de Q1 como escaneos de vigilancia para detectar los metabolitos principales.

[1] Procedimientos Experimentales: se obtuvieron microsomas de hígado humano de un suministro comercial (por ejemplo, Absorption Systems L.P. (Exton, PA) o XenoTech, LLC (Lenexa, KS)). Se prepararon mezclas de incubación como sigue:

Composición de Mezcla de Reacción

35 **[0139]**

| | |
|----------------------------|---------------|
| Microsomas Hepáticos | 0.5-2.0 mg/mL |
| NADPH | 1 mM |
| Fosfato de Potasio, pH 7.4 | 100 mM |
| Cloruro de Magnesio | 10 mM |
| Compuesto de Ensayo | 0.1-1 PM. |

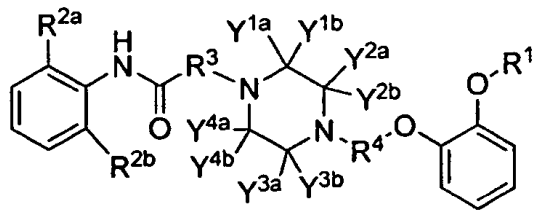
40

[0140] Incubación de Compuestos de Ensayo con Microsomas Hepáticos: se preparó la mezcla de reacción, menos cofactores. Se incubó una alícuota de la mezcla de reacción (sin cofactores) en un baño de agua en agitación a 37 °C durante 3 minutos. Se preparó otra mezcla de reacción como control negativo. Se añadió el compuesto de ensayo a

- 5 tanto la mezcla de reacción como el control negativo en una concentración final de 1 μM . Se preparó una alícuota de la mezcla de reacción como ensayo en blanco, por adición de un disolvente orgánico sencillo (no el compuesto de prueba). La reacción se inició por la adición de cofactores (no en los controles negativos), y luego se incubó en un baño de agua en agitación a 37 °C. Se extrajeron alícuotas (200 μL) por triplicado en múltiples momentos (por ejemplo, 0, 15, 30, 60, y 120 minutos) y se combinaron con 800 μL de acetonitrilo/ dH_2O 50/50 a temperatura de congelación para finalizar la reacción. Los controles positivos, testosterona y propranolol, así como
- ranolazina, fueron conducidos simultáneamente con los compuestos de prueba en reacciones separadas.
- 10 **[0141]** Todas las muestras son analizadas utilizando LC-MS (o MS/MS). Se usa un LC-MRM-MS/MS para la estabilidad metabólica. También, se realizan métodos LC-MS de escaneo completo Q1 sobre la matriz en blanco y las muestras de incubación del compuesto de ensayo. Los escaneos Q1 sirven como escaneos de supervisión para identificar cualquier pico único de muestra que pudiera representar los posibles metabolitos. Las masas de estos metabolitos potenciales pueden ser determinadas por los escaneos Q1.
- 15 **[0142]** Ensayo SUPERSOMES™. Se compran varios SUPERSOMES™ específicos P450 de citocromo humano de Gentest (Woburn, MA, USA). Una mezcla de reacción de 1.0 mL conteniendo 25 pmol de SUPERSOMES™, 2.0mM NADPH, 3.0m de M MgCl, y 1 μM de un compuesto de prueba en 100mM de buffer de fosfato de potasio (pH 7.4) se incubó a 37 °C por triplicado. Los controles positivos contienen 1 μM de ranolazina en lugar de un compuesto de prueba. Los controles negativos usaron de Control Insect Cell Cytosol (microsomas celulares de insecto que carecían de cualquier enzima metabólica humana) comprado de GenTest (Woburn, MA, USA). Se eliminaron las alícuotas (50 μL) de cada muestra y se colocaron en pocillos de una placa multi-pocillo en diversos momentos (por ejemplo, 0, 2, 5, 7, 20 12, 20, y 30 minutos) y a cada alícuota se añadió 50 μL de acetonitrilo con 3 μM haloperidol a temperatura de congelación como un estándar interno para parar la reacción.
- 25 **[0143]** Las placas conteniendo las alícuotas eliminadas se colocan en un congelador a -20 °C durante 15 minutos para enfriarse. Tras el enfriamiento, se añade 100 μL de agua desionizada a todos los pocillos en la placa. Las placas son entonces centrifugadas en el centrifugador durante 10 minutos a 3000 rpm. Se elimina luego una parte del supernatante (100 μL), se coloca en una nueva placa y se analiza utilizando Espectrometría de Masas.
- [0144]** Sin descripción adicional, se cree que un experto corriente en la materia puede, utilizando la descripción precedente y los Ejemplos ilustrativos, hacer y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Debería entenderse que el tratamiento anterior y los Ejemplos presentan únicamente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula A:



o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable en el que:

R¹ es -CD₃;

5 cada una de R^{2a}, y R^{2b} es independientemente seleccionada de -CH₃, y -CD₃;

R³ es seleccionada de -CH₂- y -CD₂-;

R⁴ es -C(R⁵)₂-CR⁵OH-C(R⁵)₂-, en donde cada R⁵ es independientemente seleccionada de D y H;

cada Y es independientemente seleccionada de H y D.

2. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde cada Y es deuterio.

10 3. El compuesto de la Reivindicación 1, en donde cada Y es hidrógeno.

4. El compuesto of cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en donde R^{2a} y R^{2b} son simultáneamente - CD₃ o - CH₃.

5. El compuesto de la Reivindicación 4, en donde R^{2a} y R^{2b} son simultáneamente - CD₃.

6. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, en donde R³ es - CD₂-.

15 7. El compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, en donde R⁴ es -CD₂-CR⁵OH-C(R⁵)₂- o -C(R⁵)₂-CR⁵OH-CD₂-

8. El compuesto según la Reivindicación 1, en el que el compuesto es seleccionado de cualquiera de los compuestos en la tabla siguiente o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

| Compuesto | Cada Y | R ¹ | R ^{2a} | R ^{2b} | R ³ | R ⁴ |
|-----------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| 100 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CD ₂ | CH ₂ CH(OH)CH ₂ |
| 102 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ | CD ₂ CD(OH)CD ₂ |
| 105 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH)CD ₂ |
| 107 | H | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH)CD ₂ |

20 9. El compuesto según la Reivindicación 8, en el que el compuesto es el compuesto 107 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10. El compuesto según la Reivindicación 1, en donde el compuesto es seleccionado de cualquiera de los compuestos en la tabla inferior o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable:

| Compuesto | cada Y | R ¹ | R ^{2a} | R ^{2b} | R ³ | R ⁴ |
|-----------|--------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------------------|
| 108 | H | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CH ₂ | CH ₂ CH(OH)CH ₂ |
| 109 | H | CD ₃ | CH ₃ | CH ₃ | CH ₂ | CH ₂ CH(OH)CH ₂ |
| 110 | D | CD ₃ | CD ₃ | CD ₃ | CD ₂ | CD ₂ CD(OH)CD ₂ |

11. El compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 10, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
- 5 12. Una composición libre de pirógeno que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11; y un portador aceptable, en donde la composición es formulada para uso farmacéutico; y el portador es un portador farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. La composición de la Reivindicación 12 que comprende adicionalmente en la composición uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados entre un bloqueante de canales de calcio; un betabloqueante; un nitrato; un agente remodelador; piridoxal-5'-fosfato; un inhibidor de absorción de esteroles; un inhibidor tipo-1 de intercambiador sodio - hidrógeno; un antagonista de aldosterona; un inhibidor de la HMG CoA reductasa; un agonista del receptor A-3 de adenosina; un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); un inhibidor de UCP; un inhibidor de Fas; una quinolina o un derivado o un intermedio de la misma; y un agente quimioterapéutico.
- 15 14. Un compuesto según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 11 o una composición según la Reivindicación 12 o Reivindicación 13 para el uso en tratar una enfermedad o afección seleccionada de: isquemia; angina crónica; angina inestable; arritmias; fallo cardíaco congestivo; infarto de miocardio; diabetes; otros efectos patológicos de incrementos agudos en el flujo de ácidos grasos libres; enfermedades inflamatorias; enfermedades proliferativas; y heridas, en un sujeto con necesidad del mismo.
- 20 15. El compuesto o composición de la Reivindicación 14, en donde el uso además comprende la co-administración de uno o más segundos agentes terapéuticos seleccionados entre un bloqueante de canal de calcio; un betabloqueante; un nitrato; un agente remodelador; piridoxal-5'-fosfato; un inhibidor de absorción de esteroles; un inhibidor tipo-1 de intercambiador sodio - hidrógeno; un antagonista de aldosterona; un inhibidor de HMG CoA reductasa; un agonista del receptor A-3 de adenosina; un inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP); un inhibidor de UCP; un inhibidor de Fas; una quinolina o un derivado o un intermedio de la misma; y un agente quimioterapéutico.
- 25 16. El compuesto o composición de la Reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno a tratar es una enfermedad cardiovascular y el segundo agente terapéutico es seleccionado de un betabloqueante, un bloqueante del canal de calcio y un nitrato, tal como en donde el segundo agente terapéutico es seleccionado de amlodipina, atenolol y nitroglicerina.
17. El compuesto o composición de la Reivindicación 16, en donde la enfermedad o afección es seleccionada de angina crónica y angina inestable.