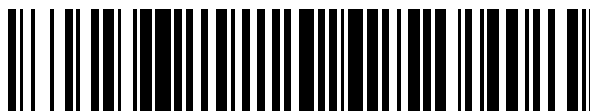


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 914**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.04.2008 E 08743256 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.01.2013 EP 2152689**

54 Título: **Análogos de Cilostazol**

30 Prioridad:

25.04.2007 US 926100 P

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

25.04.2013

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIU, JULIE, F. y
PERSICHETTI, ROSE, A.**

74 Agente/Representante:

FÀBREGA SABATÉ, Xavier

ES 2 401 914 T3

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

DESCRIPCIÓN

Análogos de Cilostazol.

Solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional US con nº 60/926.100, presentada el 25 de abril de 2007.

Antecedentes de la invención

10 El cilostazol se conoce por el nombre químico 6-[4-(1-ciclohexil-1H-tetrazol-5-il) butoxi]3,4-dihidro-2(H)-quinolinona. Se comercializa bajo el nombre comercial PLETAL[®] (Otsuka America Pharmaceutical, Inc.) en los Estados Unidos para el tratamiento de la claudicación intermitente y bajo el nombre comercial PLETAL[®] en Japón y Corea del Sur para el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva crónica, incluidas las complicaciones diabéticas de la vasculatura periférica. El cilostazol también está aprobado en Europa. La dosis diaria recomendada es de 100 mg BID, con 50 mg BID recomendada si se administra conjuntamente con inhibidores potentes de CYP3A4 y CYP2C19.

15 El cilostazol es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa III con actividad antiplaquetaria y antitrombótica. Más específicamente, cilostazol y varios de sus metabolitos son inhibidores (PDE III inhibidores) de la fosfodiesterasa III AMP cíclico (cAMP), inhibiendo la actividad de la fosfodiesterasa y suprimiendo la degradación de cAMP. Esta acción da lugar a un aumento de cAMP en las plaquetas y los vasos sanguíneos, lo que conduce a la inhibición de la agregación de plaquetas y la vasodilatación, respectivamente. Por ejemplo, cilostazol inhibe reversiblemente la agregación plaquetaria inducida por una variedad de estímulos, incluyendo trombina, ADP, colágeno, ácido araquidónico, epinefrina, y el esfuerzo cortante.

20

Actualmente, hay quince ensayos clínicos en marcha para cilostazol en las áreas de infarto cerebral, trastornos cerebrovasculares, aterosclerosis, complicaciones de la diabetes mellitus, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Reynaud, claudicación intermitente, enfermedad isquémica del corazón, y síndrome coronario agudo.

25

Los ensayos adicionales están investigando cilostazol en combinación con otros agentes terapéuticos. Por ejemplo, los ensayos están investigando cilostazol en combinación con aspirina en pacientes con ictus isquémico ("Overcome Biochemical Aspirin Resistane [sic] Through Cilostazol Combination (ARCC)") y en combinación con la aspirina en pacientes con apoplejía crónica que estudian el efecto de la aspirina más cilostazol y aspirina sola en la progresión de la estenosis arterial intracraneal, en 200 pacientes con apoplejía crónica con el 50 a 99% de estenosis.

30

A pesar de las actividades beneficiosas de cilostazol, hay una necesidad continua de nuevos compuestos para el tratamiento de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas.

Resumen de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son derivados del inhibidor de la fosfodiesterasa, cilostazol y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esta invención proporciona también composiciones libres de pirógeno que comprenden uno o más compuestos de la invención y el uso de los compuestos y composiciones divulgadas en procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones que se tratan mediante la administración de un inhibidor de la fosfodiesterasa, tales como cilostazol. La invención también se refiere al uso de los compuestos y composiciones divulgados como reactivos en estudios analíticos que implican cilostazol.

40

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen tanto el tratamiento terapéutico y el tratamiento profiláctico (que reduce la probabilidad de desarrollo). Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener, o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno delineado en la presente memoria), disminuir la severidad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

45

Por "enfermedad" se refiere a cualquier afección o trastorno que daña o interfiere con la función normal de una célula, tejido u órgano.

50

Se reconocerá que algunas variaciones de la abundancia isotópica natural se producen en un compuesto sintetizado según el origen de las materias químicas utilizadas en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de cilostazol

inherentemente contendrá pequeñas cantidades de isotópologo deuterados. La concentración de hidrógeno, abundante de manera natural y estable tales isótopos de carbono, a pesar de esta variación, es pequeño y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada, E., et al, Seikagaku, 66: 15 (1994); Ganes, LZ, et al., Comp. Biochem. Physiol A Mol. Integr. Physiol, 119: 725 (1998).

Los compuestos de la presente invención se distinguen de tales formas menores que existen de manera natural 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) para cada átomo de deuterio que está presente en un sitio designado como un sitio de deuteración en el compuesto 106 ó 110.

En los compuestos de la invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo en particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de este átomo a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", la posición se entiende que tienen hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa aquí se entiende la relación entre la abundancia isotópica en una posición especificada en un compuesto de esta invención y la abundancia natural del isótopo. La abundancia natural de deuterio es del 0,015%.

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% de 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 ser deuterado al 22,5%, mientras que el otro podría ser deuterado al 37,5% y aún ser considerado un compuesto en el que el factor de enriquecimiento isotópico es de al menos 1500 (22,5%).

La fórmula estructural representada en la presente memoria puede o no puede indicar si átomos en ciertas posiciones están enriquecidos isotópicamente. En una realización más general, cuando una fórmula estructural en silencio con respecto a si una posición particular es isotópicamente enriquecido, es de entender que los isótopos estables en la posición particular están presentes en abundancia natural, o, alternativamente, que esa posición particular es isotópicamente enriquecido con uno o más isótopos naturales estables. En una realización más específica, los isótopos estables están presentes en abundancia natural en todas las posiciones en un compuesto no designadas específicamente como ser enriquecido isotópicamente.

El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención sólo en la composición isotópica de los mismos o de sus iones. Isotópologo pueden diferir en el nivel de enriquecimiento isotópico en una o más posiciones y/o en la(s) posición(posiciones) de enriquecimiento isotópico.

El término "compuesto", como se usa en este documento, también se pretende incluir cualquiera de las sales, solvatos o hidratos de los mismos. Por lo tanto, se debe entender que cuando cualquier compuesto se denomina en la presente memoria por su nombre y estructura, sales, solvatos e hidratos de los mismos están incluidos.

Una sal de un compuesto de esta invención está formada entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o de una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuado para uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son equivalentes a una razonable relación beneficio/riesgo. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxico cuando se libera de la sal tras la administración a un destinatario.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como el bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido

bitártarico, ácido ascórbico, ácido maleico, 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 inorgánicos y orgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, 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, xilenosulfonato, 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, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Tal como se utiliza aquí, el término "hidrato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Tal como se utiliza aquí, el término "solvato" significa un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los compuestos divulgados pueden existir en formas estereoisoméricas diferentes. Los estereoisómeros son compuestos que sólo difieren en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más comúnmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente, que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de los sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales.

Cuando la estereoquímica de los compuestos divulgados se nombra o se representa por la estructura, el nombre o estereoisómero representado es puro de al menos el 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% en peso con relación a los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se denomina o se representa por la estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos del 60%, 70%, 80%, 90%, 99% o 99,9% ópticamente puro. Por ciento de pureza óptica en peso es la relación del peso del enantiómero sobre el peso del enantiómero más el peso de su isómero óptico.

Cuando un compuesto divulgado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos un centro quiral, es de entenderse que el nombre o estructura incluye un enantiómero de inhibidor libre del correspondiente isómero óptico, una mezcla racémica del inhibidor y mezclas enriquecidas en un enantiómero con respecto a su isómero óptico correspondiente.

Cuando un compuesto divulgado se nombra o se representa por la estructura sin indicar la estereoquímica y tiene al menos dos centros quirales, debe entenderse que el nombre o estructura incluye un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libre de otros pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros, mezclas de pares diastereoméricos, mezclas de diastereómeros en el que se enriquece un diastereoisómero con relación al(a los) otro(s) diastereoisómero(s) y mezclas de pares diastereoméricos en el que se enriquece un par de diastereoisómeros en relación con el(los) otro(s) par(es) de diastereoisómeros.

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

"D" se refiere a deuterio.

"Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

"Tert" se refiere a terciario.

"US" se refiere a los Estados Unidos de América.

"FDA" se refiere a la Administración de Alimentos y Drogas.

"NDA" se refiere a la Solicitud de Nuevo Fármaco.

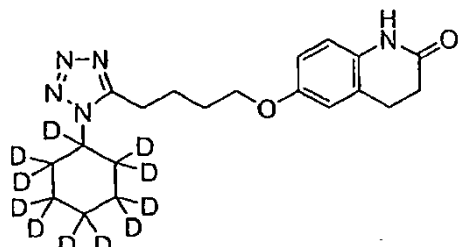
Como se usa en la presente memoria, "cada Y" variable incluye, de forma independiente, cualquier grupo "Y" (*por ejemplo*, Y^1 , Y^2 , Y^3 , e Y^4).

El término "perdeutero-ciclohexil" se refiere a un grupo ciclohexilo, donde se sustituye todo el hidrógeno con deuterio.

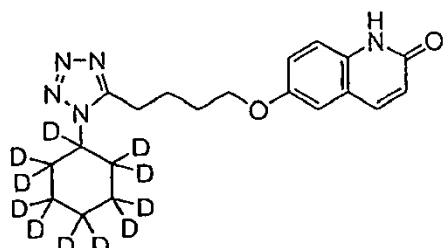
Los compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona

Un compuesto seleccionado de:

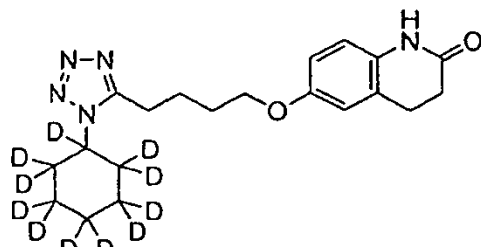


5 Compuesto 106, y

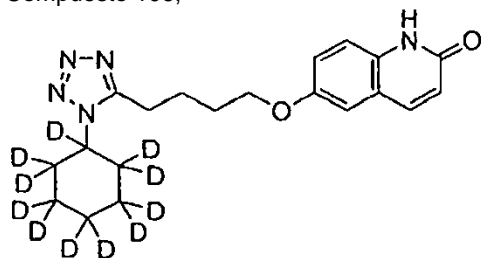


Compuesto 110, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización aún más específica, el compuesto se selecciona de:



10 Compuesto 106,



15 Compuesto 110.

En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

COMPOSICIONES

20 En otra realización, la invención proporciona también composiciones libres de pirógeno que comprenden una cantidad eficaz del compuesto 106 ó 110 incluyendo cualquiera de las fórmulas en la presente memoria), o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en el que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El(los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible con los

otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los mismos en cantidades típicamente usadas en medicamentos.

5 Los vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos que pueden ser utilizados en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

15 Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas se puede mejorar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento incluye el uso de excipientes de lípidos en la formulación. Consulte "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly WaterSoluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)", David Hauss J., ed. Informa Healthcare, 2007, y "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples", Kishor M. Wasan, cd. Wiley-Interscience, 2006.

20 Otro procedimiento conocido de mejora de 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 de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de Estados Unidos 7.014.866, y las publicaciones de patente de Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

25 Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las 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 fórmulas en la presente memoria se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17ª ed. 1985).

35 Tales procedimientos preparativos incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula a ser administrada ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente en asociación los ingredientes activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

40 En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, bolsitas, o comprimidos conteniendo cada uno 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; envasados en liposomas, o como un bolo, etc. Cápsulas de 45 gelatina blanda pueden ser útil para contener tales suspensiones, que beneficiosamente pueden aumentar la velocidad de absorción de compuesto.

50 En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, se añaden también típicamente. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y agentes de suspensión. Si se desea, ciertos edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes pueden ser añadidos.

55 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración oral incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

60 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas para inyección que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se 65 pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

5 Tales soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en el ramo usando dispersantes adecuados o agentes humectantes (tales como, por ejemplo, TWEEN 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, aceites fijados estériles se emplean convencionalmente como medio de disolvente o de suspensión. Para este propósito, cualquier aceite fijado blando se puede emplear incluyendo mono- o diglicéridos. 10 Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

15 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no están limitados a, manteca de cacao glicoles, cera de abejas y polietileno.

20 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en el ramo de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en el ramo. Véase, por ejemplo: Rabinowitz, J.D. y Zaffaroni, A.C., Patente US nº: 6.803.031, asignado a Alexza Molecular Delivery Corporation. 25

30 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel por vía tópica, la composición farmacéutica se debe formular con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan 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 también pueden aplicarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Parches tópicamente transdérmicos y administración iontoforética también se incluyen en esta invención. 35

40 Aplicación de la terapéutica sujeto puede ser local, de manera que se administra en el sitio de interés. Varias técnicas se pueden utilizar para proporcionar las composiciones de paciente en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trocares, proyectiles, gel de pluronic, estents, polímeros de liberación sostenida de drogas u otro dispositivo que proporciona el acceso interno. 45

50 Así, de acuerdo con todavía otra realización, los compuestos y composiciones de esta invención pueden ser incorporados en composiciones de recubrimiento para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, estents, o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en el ramo y se ejemplifican en las patentes US N^{os}: 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de vinilo etileno, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden estar además cubiertos por un recubrimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada en la composición. Recubrimientos para dispositivos invasivos se incluirán dentro de la definición de vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como estos términos se utilizan en la presente memoria. 55

60 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto el dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

65 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto el dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de esta invención. Dispositivos implantables de liberación de fármacos

incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o balas de polímero biodegradables, cápsulas de polímero no degradables, difusibles y obleas de polímeros biodegradables.

5 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de la presente invención, tal que el compuesto es terapéuticamente activo.

10 De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnada con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de tal manera que el compuesto se libera desde el dispositivo y es terapéuticamente activo.

15 Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la cirugía, tal órgano o tejido puede ser bañado en un medio que contiene una composición de esta invención, una composición de esta invención puede ser pintado sobre el órgano, o una composición de esta invención se puede aplicar en cualquier otra manera conveniente.

Ejemplos de formulaciones y composiciones relacionados con los compuestos de esta invención se describen en las patentes US N^{os}: 7.144.585, 6.923.988 y 6.720.001.

20 En otra realización, una composición farmacéutica de la presente invención comprende además uno o más agentes terapéuticos segundos. En una realización, el segundo agente terapéutico es uno o más compuestos adicionales de la presente invención. En una realización, cada uno de los dos o más compuestos de la presente invención en tales composiciones difiere de todas las demás en las posiciones de enriquecimiento isotópico. Comúnmente, tal composición comprende tres, cuatro, cinco o más compuestos diferentes de esta invención.

25 En otra realización, la elección del agente terapéutico segundo puede estar hecha de cualquier agente terapéutico segundo conocido por ser útil para co-administración con el Compuesto 1. Ejemplos de tales agentes y las afecciones y enfermedades para las que cada uno se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente invención incluyen agentes antiplaquetarios (*por ejemplo*, aspirina y clopidogrel) en el tratamiento de pacientes con apoplejía, y el probucol.

30 En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los anteriormente descritos agentes terapéuticos segundos, en el que el compuesto y el segundo agente terapéutico se asocian unos con otros. El término "asociado con otros" como se utiliza aquí significa que las formas de dosificación separadas se empaquetan juntos o unidos de otro modo entre sí de manera que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están destinados a ser vendidos y administrados juntos (en menos de 24 horas uno del otro, de forma consecutiva o simultáneamente).

35 Tal como se utiliza aquí, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación adecuado, es suficiente para tratar (profilácticamente o terapéuticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, y la cantidad eficaz es suficiente para reducir o atenuar la gravedad, duración o progresión del trastorno a tratar, prevenir el avance de la enfermedad a tratar, causar la regresión de la enfermedad a tratar, o mejorar o aumentar el(los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico de otra terapia.

40 La interrelación de dosis para animales y humanos (basada en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich, et al., Cancer Chemother. Rep., 50: 219 (1966). Área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, *por ejemplo*, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970, 537.

45 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede variar desde aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 400 mg/día. La administración puede ser en una o más dosis por día (*por ejemplo*, las dosis múltiples). Cuando se utilizan dosis múltiples, la cantidad de cada dosis puede ser la misma o diferente.

50 En una realización particular, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede variar desde aproximadamente 20 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 25 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 30 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 35 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 40 mg/día a combate 200 mg/día, desde aproximadamente 45 mg/día a aproximadamente 200 mg/día, desde aproximadamente 50 mg/día a aproximadamente 200 mg/día. Por ejemplo, una cantidad eficaz por día puede ser de aproximadamente 20 mg/día, 25 mg/día, 30 mg/día, o aproximadamente 35 mg/día, o aproximadamente 40 mg/día, o aproximadamente 45 mg/día, o aproximadamente 50 mg/día, o aproximadamente 55 mg/día, o aproximadamente 60 mg/día, o aproximadamente 65 mg/día, o aproximadamente 70 mg/día o aproximadamente 75 mg/día, o aproximadamente 80 mg/día, o aproximadamente 85 mg/día, o alrededor de 90 mg/día, o aproximadamente 95 mg/día, o aproximadamente 100 mg/día, o aproximadamente 150 mg/día, o aproximadamente 200 mg/día.

65 Las dosis efectivas también variarán, tal como reconocerán los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades que se tratan, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado

general de salud del paciente, el uso de excipiente, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el juicio del médico tratante.

5 Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del agente terapéutico segundo es de entre aproximadamente el 20% y 100% de la dosificación normalmente utilizados en un régimen de monoterapia usando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz es de entre aproximadamente el 70% y 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis normales monoterapéuticas de estos agentes terapéuticos segundos son bien conocidos en el ramo. Véase, *por ejemplo*, Wells, et al., Eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn (2000); PDR Pharmacopeia, Tarascon Pocket Pharmacopeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cada una de cuyas referencias se incorporan aquí por referencia en su totalidad.

15 Algunos de los agentes terapéuticos segundos referenciados anteriormente pueden actuar sinérgicamente con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurre, permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reduzca de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos tóxicos secundarios con el segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, mejorar la facilidad de administración o el uso y/o gasto global reducido de la preparación de compuesto o formulación.

Los compuestos para uso en el tratamiento

20 La invención también proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad que es susceptible al tratamiento con un antagonista de la fosfodiesterasa III que comprende la etapa de administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz del compuesto 106 ó 110 o una composición farmacéutica de la presente invención que comprende el compuesto 106 ó 110 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 Las enfermedades o afecciones susceptibles de tratamiento mediante la inhibición de la fosfodiesterasa III incluyen, pero no se limitan a: enfermedad arterial oclusiva crónica, complicaciones de diabéticas mellitus (*por ejemplo*, complicación de periférico), claudicación intermitente, proliferación de la íntima, reestenosis, estenosis arterial intracraneal, apoplejías recurrentes, infarto cerebral, trastornos cerebrovasculares, arteriosclerosis, complicaciones de aterotrombosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Reynaud, disfunción sexual, úlceras, limitación de la circulación cerebral, trastornos trombolíticos, inflamación, hipotensión, asma, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria y síndrome coronario agudo.

30 En una realización particular, el compuesto de la invención es para uso en el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva crónica, claudicación, intermitente o apoplejía en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz del compuesto 106 ó 110 o una composición farmacéutica que comprende el compuesto 106 ó 110 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

35 En otra realización particular, el compuesto de la invención es para su uso en el tratamiento de la diabetes de tipo 2 o síndrome metabólico X.

40 Compuesto para el tratamiento delineado en este documento también incluyen aquellos en los que se identifica al paciente como en necesidad de un tratamiento particular indicado. La identificación de un paciente en necesidad de tal tratamiento puede ser a juicio de un paciente o un profesional de la salud y puede ser subjetivo (*por ejemplo*, opinión) u objetivo (*por ejemplo*, medible por una prueba o procedimiento diagnóstico).

45 En otra realización, la composición anterior para uso en el tratamiento comprende uno o más agentes terapéuticos segundos. La elección del segundo agente terapéutico puede estar hecho de uno o más compuestos adicionales de la invención, o cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para co-administración con cilostazol. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular a tratar. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que se pueden emplear en los procedimientos de esta invención son los descritos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

50 En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de aspirina, clopidogrel o una combinación de los mismos, y el paciente sufre o es susceptible de sufrir una apoplejía o recientemente se le ha implantado un estent liberador de fármacos.

55 En otra realización, el segundo agente terapéutico es probucol, y el paciente sufre o es susceptible a diabetes tipo 2 o síndrome metabólico X.

60 El término "co-administrado" como se utiliza aquí significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de esta invención como parte de una sola forma de dosificación (por ejemplo, una composición de esta invención comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se

describió anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples. Alternativamente, el agente adicional se puede administrar antes de, consecutivamente con, o tras la administración de un compuesto de esta invención. En el tratamiento de tal terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención y el(los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administra(n) por procedimientos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye a la administración por separado de dicho agente terapéutico mismo, cualquier otro agente terapéutico segundo o cualquier compuesto de esta invención al paciente en otro momento durante el curso del tratamiento.

Las cantidades eficaces de estos agentes terapéuticos segundos son bien conocidos para los expertos en la técnica y la orientación para la dosificación puede encontrarse en las patentes y solicitudes de patente publicadas referenciadas en este documento, así como en Wells, et al., Eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn (2000); *PDR Pharmacopeia Tarascon Pocket Pharmacopeia 2000*, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro de la competencia del experto en la materia para determinar el intervalo de cantidad efectiva óptica del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención, donde se administra un segundo agente terapéutico a un paciente, la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención es menor que su cantidad efectiva sería donde el segundo agente terapéutico no se administrase. En otra realización, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que su cantidad efectiva sería cuando el compuesto de esta invención no se administrase. De esta manera, los efectos secundarios indeseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes puede ser minimizado. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación la mejora de los regímenes de dosificación y/o el costo reducida de medicamento) serán evidentes para los expertos en la técnica.

Cuando los compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, composiciones y composiciones farmacéuticas de esta invención se administran conjuntamente con otro agente antiplaquetario (por ejemplo, aspirina y clopidogrel), el paciente se aprovecha de la reducción de la agregación de plaquetas que conduce a otros trastornos.

En aún otro aspecto, la invención proporciona el compuesto 106 ó 110, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica del compuesto 106 ó 110, solo o junto con uno o más de los anteriormente descritos agentes segunda terapéuticos para el tratamiento o la prevención de un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma se ha expuesto anteriormente. En una realización particular, la enfermedad es la apoplejía. En una realización más particular, la enfermedad es la apoplejía y el segundo agente es aspirina o clopidogrel.

[0079]En otra realización, la invención proporciona un compuesto para modular la actividad de la fosfodiesterasa III en una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de la Fórmula (I), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composiciones farmacéuticas de la Fórmula (I) como descritos en este documento.

PROCEDIMIENTOS Y KITS DIAGNÓSTICOS

Los compuestos y composiciones de esta invención también son útiles como reactivos en procedimientos para determinar la concentración de cilostazol en solución o muestra biológica tal como plasma, examinar el metabolismo de cilostazol y otros estudios analíticos.

De acuerdo con una realización, la invención proporciona un procedimiento de determinación de la concentración, en una solución o una muestra biológica, de cilostazol, que comprende las etapas de:

- a) añadir de una concentración conocida del compuesto 106 ó 110 a la solución de muestra biológica;
- b) someter la solución o muestra biológica a un dispositivo de medición que distingue cilostazol a partir del compuesto 106 ó 110;
- c) calibrar el dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada de compuesto 106 ó 110 con la concentración conocida del compuesto 106 ó 110 añadido a la muestra biológica o una solución; y
- d) medir la cantidad de cilostazol en la muestra biológica con el dispositivo de medición calibrado, y
- e) determinar la concentración de cilostazol en la solución de muestra usando la correlación entre la cantidad detectada y la concentración obtenida para el compuesto 106 ó 110.

Los dispositivos de medición que pueden distinguir cilostazol partir del correspondiente compuesto 106 ó 110 incluyen cualquier dispositivo de medición que puede distinguir entre dos compuestos que difieren entre sí únicamente en abundancia isotópica. Ejemplos de dispositivos de medición incluyen un espectrómetro de masas, espectrómetro de RMN, o un espectrómetro IR.

5

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I que comprende las etapas de poner en contacto el compuesto 106 ó 110 con una fuente de enzima que metaboliza durante un período de tiempo y comparar la cantidad de compuesto 106 ó 110 con los productos metabólicos de compuesto 106 ó 110 después del período de tiempo.

10

En una realización relacionada, la invención proporciona un procedimiento para evaluar la estabilidad metabólica del compuesto 106 ó 110 en un paciente seguido a la administración del compuesto 106 ó 110. Este procedimiento comprende las etapas de obtener una muestra de suero, orina o heces del paciente en un período de tiempo después de la administración del compuesto de 106 ó 110 al paciente; y comparar la cantidad de compuesto 106 ó 110 con los productos metabólicos de compuesto 106 ó 110 en la muestra de suero, orina o heces.

15

La presente invención también proporciona kits para su uso para tratar enfermedad arterial oclusiva crónica, complicaciones de diabéticas mellitus (por ejemplo, complicación de vasculatura periférica), claudicación intermitente, proliferación de la íntima, reestenosis, estenosis arterial intracraneal, apoplejías recurrentes, infarto cerebral, trastornos cerebrovasculares, artrosclerosis, complicaciones de aterotrombosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Reynaud, disfunción sexual, úlceras, limitación de la circulación cerebral, trastornos de trombolíticos, inflamación, hipotensión, asma, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria y síndrome coronario agudo.

20

Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende el compuesto 106 ó 110, un farmacéuticamente aceptables de los mismos o una composición de compuesto 106 ó 110, en el que la composición farmacéutica está en un recipiente; y (b) instrucciones que describen un procedimiento de uso de la composición farmacéutica para tratar enfermedad arterial oclusiva crónica, complicaciones de diabetes mellitus (por ejemplo, complicación de vasculatura periférica), claudicación intermitente, proliferación de la íntima, reestenosis, estenosis arterial intracraneal, apoplejías recurrentes, infarto cerebral, trastornos cerebrovasculares, aterosclerosis, complicaciones de aterotrombosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Reynaud, disfunción sexual, úlceras, limitación de la circulación cerebral, trastornos trombolíticos, inflamación, hipotensión, asma, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria y síndrome coronario agudo.

25

30

El recipiente puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que puede contener la composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen botellas, ampollas, envases de botellas divididas o de múltiples cámaras, en el que cada división o cámara comprende una dosis única de la composición, un paquete de lámina dividido en el que cada división comprende una dosis única de la composición, o un dispensador que dispensa dosis únicas de la composición. El recipiente puede ser de cualquier forma convencional o forma como se conoce en el ramo que está hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, una botella de vidrio o plástico o un tarro, una bolsa resellable (por ejemplo, para mantener un "relleno" de comprimidos para la colocación en un recipiente diferente), o un envase blíster con dosis individuales para el prensado de la cajetilla de acuerdo con un esquema terapéutico. El recipiente empleado puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo, una caja de cartón convencional no se utilizaría generalmente para contener una suspensión líquida. Es factible que más de un contenedor se puede utilizar juntos en un solo paquete para comercializar una forma de dosificación única. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, que es a su vez contenido en una caja. En una realización, el recipiente es un envase blister.

35

40

45

El kit puede comprender adicionalmente una ayuda de memoria del tipo que contiene información y/o instrucciones para el médico o farmacéutico del paciente. Estas ayudas de memoria incluyen números impresos en cada cámara o división que contiene una dosificación que se corresponde con los días del régimen en que los comprimidos o cápsulas así especificados deberían ser ingeridos, o día de la semana impresos en cada cámara o división, o una tarjeta que contiene el mismo tipo de información. Para dispensadores de dosis única, ayudas de memoria incluyen además un contador mecánico que indica el número de dosis diarias que se han dispensado y una batería de microchip de memoria acoplada a una pantalla de cristal líquido y/o una señal de recordatorio audible que, por ejemplo, lee la fecha en que la última dosis diaria tomada y/o recuerda cuando la siguiente dosis debe tomarse. Otras ayudas de memoria útiles en tales kits son un calendario impreso en una tarjeta, así como otras variaciones que serán fácilmente evidentes.

50

55

Los kits de la presente invención también pueden 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; una jeringa y la aguja si la composición es una composición inyectable; una jeringa, cuchara, bomba o un recipiente con o sin marcas de volumen si la composición es una composición líquida oral; o cualquier otra medición o dispositivo de administración adecuado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

60

65

Los ensayos para evaluar la estabilidad metabólica son bien conocidos en el ramo y se describen, por ejemplo, en Obach, R.S. *Drug Metab Disp*, 27: 1350 (1999), "Prediction of human clearance of twenty-nine drugs from hepatic microsomal intrinsic clearance data: An examination of in vitro half-life approach and nonspecific binding to microsomes"; Houston, J.B. et al. *Drug Metab Rev*, 29:891 (1997), "Prediction of hepatic clearance from microsomes, hepatocytes, and liver slices;" Houston, J.B. *Biochem Pharmacol*, 47: 1469 (1994), "Utility of in vitro drug metabolism data in predicting in vivo metabolic clearance"; Iwatsubo, T., et al. *Pharmacol Ther*, 73: 147 (1997), "Prediction of in vivo drug metabolism in the human liver from in vitro metabolism data"; y Lave, T., et al., *Pharm. Res.*, 14: 152 (1997), "The use of human hepatocytes to select compounds based on their expected hepatic extraction ratios in humans."

Procedimientos sintéticos

La síntesis de los compuestos de la Fórmula (I) puede ser fácilmente logrado por los químicos sintéticos de experiencia ordinaria. Procedimientos correspondientes se describen, por ejemplo, en: Patente US nº 4.277.479; las publicaciones internacionales nºs WO2004/062571 y WO20042014283; solicitudes japoneses JP2005350474 y JP2004506043; y las solicitudes chinos CN1002-2602 20051226 y CN 1002-880420050815.

Adicionalmente, una química similar se puede encontrar en Occhiato, Ernesto, G., et al. *Journal of Medicinal Chemistry* 47 (14): 3546 a 3560 (2004) y en JP 2000229944A, *Preparation of 6-hydroxy-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoline*, por Lee, Byon Suku; Park, en Kyu; Shin, Sun Fun, Jpn. Kokai Tokkyo Koho (2000).

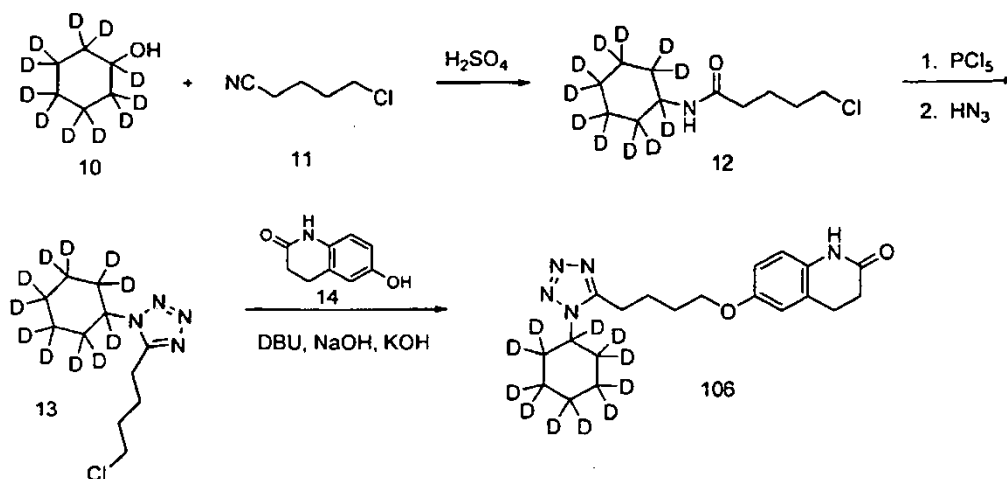
Tales procedimientos pueden llevarse a cabo utilizando reactivos correspondientemente deuterados y, opcionalmente, otros reactivos que contienen isótopos para sintetizar los compuestos delineadas en la presente memoria, o invocando de los protocolos estándar de síntesis conocidos en el ramo para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

Un procedimiento conveniente para la síntesis de compuestos de 106 ó 110 se ilustra en el Esquema 1. Los procedimientos adecuados para la preparación de compuestos intermedios útiles en la síntesis de compuestos se ilustran en los Esquemas 2 a 3.

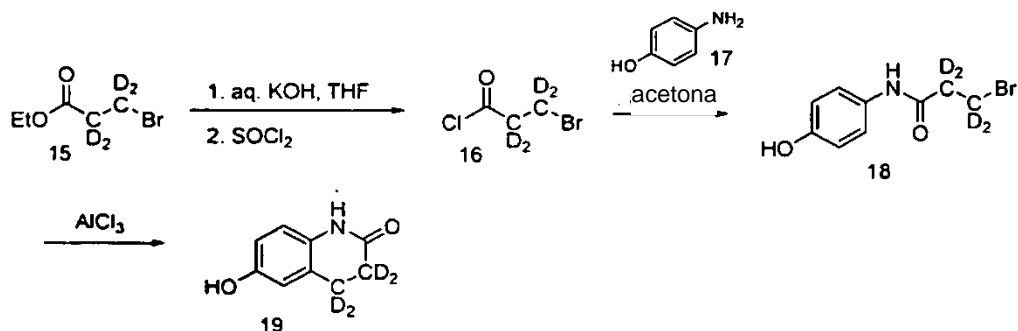
Esquemas y procedimientos sintéticos

30

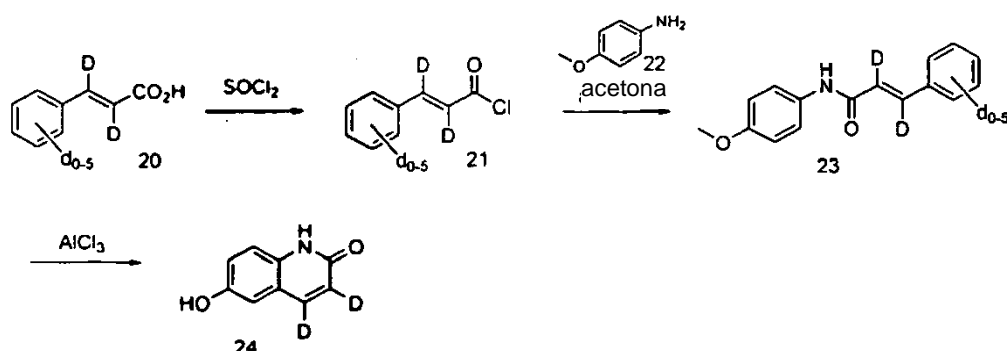
Esquema 1:



Esquema 2:



Esquema 3:



5 Los compuestos de interés se pueden preparar de la siguiente manera.

Reactivos deuterados y/o intermedios deuterados se pueden utilizar cuando sea apropiado en las rutas sintéticas previstas para producir los compuestos de interés. Por ejemplo, como se muestra en el Esquema 1 un alcohol deuterado como ciclohexano-d₁₁-ol **10** comercialmente disponible se hace reaccionar con 5-clorovaleronitril **11** comercialmente disponible (o versiones deuteradas apropiadamente de los mismos) en presencia de ácido sulfúrico para producir la amida **12**. El tratamiento con pentacloruro de fósforo, seguido de ciclación con ácido hidrazoico proporciona cloruro **13**. La alquilación del 3,4-dihidro-6-hidroxi-2(1H)-quinolinona **14** comercialmente disponible en presencia de DBU, NaOH y KOH proporciona compuestos deuterados tales deseadoS como **106**.

15 Esquema 2 describe la síntesis de lactama deuterado **19** que podría ser incorporado en la ruta de síntesis del Esquema 1 para producir otros compuestos deuterados deseados. Como se muestra en el Esquema 2, etilo 3-bromopropionato-2,2,3,3-d₄ **15** comercialmente disponible se hidroliza con KOH acuoso y después se convierte en el cloruro de ácido **16** por tratamiento con cloruro de tionilo. La acilación del 4-aminofenol **17** comercialmente disponible proporciona la amida **18**. Reacción de Friedel-Crafts con tricloruro de aluminio proporciona lactama deuterado **19** deseado.

En otro ejemplo, como se muestra en el Esquema 3, lactama deuterado **24** podría ser producido a partir del ácido carboxílico deuterado **20** de una manera similar a la de Wang, TC; et al. Síntesis (1997), (1), 87-90, y luego ser incorporado en la ruta de síntesis del Esquema 1 para producir otros compuestos deuterados deseados.

25 Los procedimientos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula (I) y sus precursores sintéticos, incluidos los dentro de rutas que no se muestran explícitamente en los esquemas de la presente memoria, están dentro de los medios de químicos de experiencia ordinaria en el ramo. Los procedimientos para optimizar las condiciones de reacción y, si es necesario, minimizar subproductos competidores, son también conocidos en la técnica. Optimización de reacción y la diseño a mayor escala puede utilizar ventajosamente dispositivos de alta velocidad de síntesis paralela y microrreactores controlados por ordenador (*por ejemplo*, Design And Optimization in Organic Synthesis, 2ª edición, Carlson, R., Ed., 2005; Elsevier Science Ltd.; Jähnisch, K., et al., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2004, 43: 406, y las referencias en él).

35 Los procedimientos sintéticos descritos en este documento también pueden incluir adicionalmente las etapas, ya sea antes o después de cualquiera de las etapas descritas en cualquier esquema, para añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir finalmente la síntesis del compuesto de las fórmulas descritas en la

presente memoria. Los procedimientos delineados en la presente memoria contemplan la conversión de compuestos de una fórmula a compuestos de otra fórmula. El proceso de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se puede llevar a cabo in situ, o con el aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir reaccionar los compuestos de partida o intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en el ramo, incluyendo aquellos en las referencias citadas en la presente memoria. Ciertos intermedios se pueden utilizar con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía).

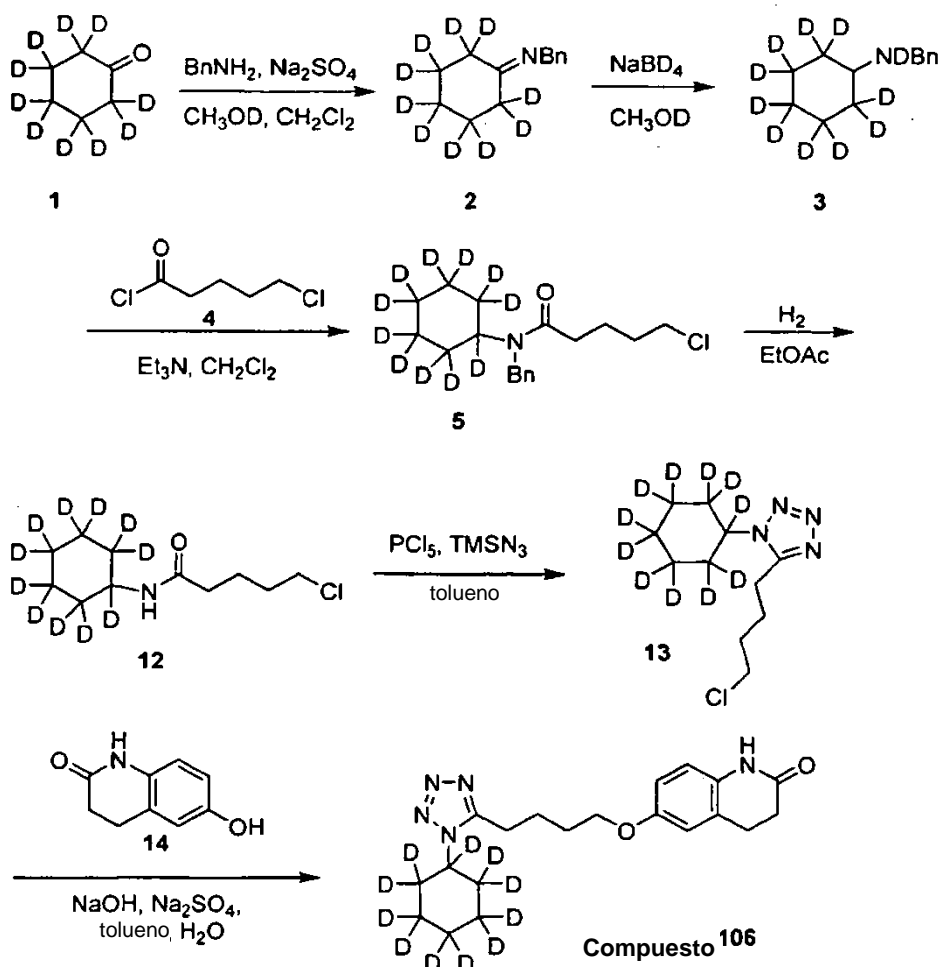
Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta invención son sólo aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

Una descripción de realizaciones a título de ejemplo de la invención sigue.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de 6-(4-(1-(ciclohexil-d₁₁)-1H-tetrazol-5-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (106). Compuesto 106 se preparó de acuerdo con el Esquema 4 a continuación.

Esquema 4. Preparación del compuesto

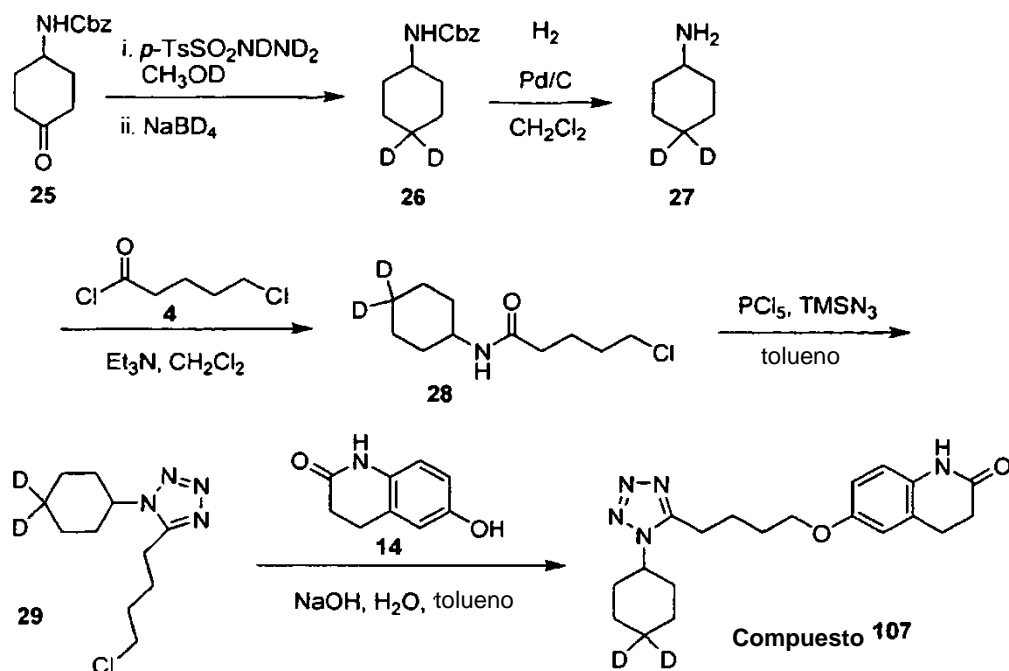


Síntesis de 6-(4-(1-(ciclohexil-d₁₁)-1H-tetrazol-5-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (Compuesto 106). Como se ilustra en el Esquema 4 anterior, y de una manera similar al Compuesto 107 que se muestra a continuación, ciclohexanona-d₁₀ (1) comercialmente disponible se convirtió a través de una secuencia de seis

etapas en el Compuesto **106** deseado. **HPLC** (Procedimiento: columna 20 mm C18-RP - procedimiento de gradiente de 2 a 95% de ACN + 0,1% de ácido fórmico en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,22 min. **MS**(M + H): 381,3.

- 5 **Ejemplo 2.** Síntesis de 6-(4-(1-(4,4-d₂-Ciclohexil)-1H-tetrazol-5-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**107**). Compuesto **107** se preparó como se describe en el Esquema 5 a continuación. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

Esquema 5. Preparación del compuesto



15 **Síntesis de bencil-(4,4-d₂-ciclohexil)carbamato (26).** N,N,Nd₃-(*p*-toluenosulfonil)hidrazina (11,8 g, 63 mmol) se añadió a una solución de bencil-4 oxociclohexilcarbamato **25** (15 g, 63 mmol) en CH₃OD (180 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h con la precipitación de un sólido blanco. La mezcla se enfrió a 0°C, y borodeuterido sódico (11,4 g, 315 mmol) se añadió a la mezcla de reacción en porciones. Después de la evolución de gas cesó, la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que una solución clara fue obtenida (0,5 h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y agua (1 L) y cloruro de metileno (500 ml) se añadieron al residuo. La capa acuosa se separó y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio (100 g) y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo (5:1), para dar 12,5 g (88%) de bencil(4,4-d₂-iiclohexil) carbamato **26** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,38 (m, 5H), 5,08 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,53 (m, 1H), 1,92 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,32 (m, 2H), 1,14 (2H); MS (M+H): 236,3.

25 **Síntesis de 4,4-d₂-ciclohexilamina (27).** Una mezcla de bencilo (4,4-d₂-Ciclohexil) carbamato **26** (4 g, 17 mmol) en cloruro de metileno (60 ml) y 10% Pd-C (2 g) se hidrogenó (sacudida) durante la noche a presión de H₂ de 3 Bar. La mezcla se filtró a través de Celite y el lecho se lavó con cloruro de metileno (200 ml). El filtrado se concentró por destilación a presión atmosférica para dar ácido 4,4-d₂-ciclohexilamina **27** crudo que se usó directamente para la siguiente reacción.

30 **Síntesis de 5-cloro-N-(4,4-d₂-ciclohexil) pentanamida (28).** Una solución de 4,4-d₂-ciclohexilamina **27** (~ 16,8 mmol) y trietilamina (2,4 ml, 18,5 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se enfrió en un baño de hielo y se añadió cloruro de 5-clorovaleroil **4** (2 ml, 18,5 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (50 ml) y se lavó consecutivamente con solución saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con heptanos/acetato de etilo: (2:1 a 1: 1) para dar 650 mg (18% en 2

etapas) de 5-cloro-N-(4,4-d₂-Ciclohexil)pentanamida **28**. ¹H RMN(CDCl₃) δ: 5,36 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,56 (t, 2H), 2,22 (t, 2H), 1,82 (m, 8H), 1,32 (m, 2H), 1,12 (m, 2H), MS (M + H): 220,1.

Síntesis de 5-(4-clorobutil)-1-(4,4-d₂-ciclohexil)-1H-tetrazol (**29**).

5 Pentacloruro de fósforo (806 mg, 3,86 mmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de 5-cloro-N-(4,4-d₂-ciclohexil)pentanamida **28** (650 mg, 2,97 mmol) en tolueno (15 ml). Después de que la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se añadió azida de trimetilsililo (0,57 ml, 4,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (15 ml) a la mezcla de reacción, se separaron las fases, y la capa acuosa se extrajo con tolueno (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 640 mg (90%) de **29** como un aceite claro. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 4,18 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,00 (m, 10H), 1,43 (m, 2H). MS (M + H): 245,3.

Síntesis de 6-(4-(1-(4,4-d₂-Ciclohexil)-1H-tetrazol-5-il)butoxi)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (**Compuesto 107**).

15 A una mezcla de 6-hidroxi-3,4-dihidroquinolina-2-ona **14** (471 mg, 2,89 mmol) e hidróxido de sodio (116 mg, 2,89 mmol) en agua (10 ml) se añadió tolueno (1,6 ml), 5-(4-clorobutil)-1-(4,4-d₂-ciclohexil)-1H-tetrazol **29** (640 mg, 2,62 mmol), sulfato de sodio (490 mg) y Aliquot[®] 336 (0,062 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 a 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y tolueno (20 ml). La fase acuosa se extrajo con tolueno (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna automatizada en un sistema Analogix usando 0 a 100% acetato de etilo/heptanos para dar 220 mg de **Compuesto 107** como un sólido blanco. ¹H RMN (CDCl₃) δ: 7,66 (m, 1), 6,68 (m, 3H), 4,18 (m, 1H), 3,98 (t, 2H), 2,92 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,00 (m, 10H), 1,39 (m, 2H). HPLC (Procedimiento: columna de 20 mm C18-RP - método de gradiente de 2 a 95% de ACN + 0,1% de ácido fórmico en 3,3 min con 1,7 min mantenido a ACN 95%; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,22 min, 94% de pureza. MS (M + H): 372,3.

25 PRUEBA BIOLÓGICA

Ejemplo3: Determinación de la estabilidad metabólica

Este ensayo proporciona un procedimiento para determinar la estabilidad metabólica de los compuestos descritos en la presente memoria en incubaciones hepáticas microsomales agrupados. Un procedimiento para llevar a cabo de barrido completo un análisis LC-MS para la detección de metabolitos principales se proporciona también.

30 Las muestras a ensayar se exponen a microorganismos agrupados humanos, de perro y de hígado de rata, y luego se analizan utilizando detección de HPLC-MS (o MS/MS). Para la determinación de la estabilidad metabólica se utiliza, monitorización de reacción múltiple (MRM) para medir la desaparición de la muestra. Para la detección de metabolitos, se utilizan barridos completos Q1 como barridos de reconocimiento para detectar los metabolitos principales.

35 Microsomos humanos y de hígado de rata se obtienen de Xenotech (Lenexa, KS). La mezcla de incubación se prepara como sigue:

Composición de mezcla de reacción

Microsomos hepáticos	0,5 a 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 a 1 mM

40

45 La mezcla de reacción, sin cofactores, se prepara. Una parte alícuota de la mezcla de reacción (sin cofactores) se incuba en un baño de agua con agitación a 37° C durante 3 minutos. Otra parte alícuota de la mezcla de reacción se prepara como el control negativo. El compuesto de ensayo se añade tanto a la mezcla de reacción como al control negativo a una concentración final de 0,1 a 1 mM. Una parte alícuota de la mezcla de reacción se prepara como un control en blanco mediante la adición de disolvente orgánico normal (no el compuesto de ensayo). La reacción se inicia mediante la adición de cofactores (no en los controles negativos), y después se incuba en un baño de agua con agitación a 37°C. alícuotas (200 l) se retiran por triplicado a 0, 15, 30, 60, y 120 minutos y se combinan con 800

µl de acetonitrilo/dH₂O 50/50 frío como el hielo para terminar la reacción. Los controles positivos, testosterona y propranolol, se llevan a cabo simultáneamente con los compuestos de ensayo en reacciones separadas.

Análisis LC-MS-MS

5 Todas las muestras se analizan mediante LC-MS (o MS/MS). Un procedimiento LC-MRM-MS/MS se utiliza para la estabilidad metabólica. También, procedimientos de barrido completo Q1 de LC-MS se llevan a cabo en la matriz en blanco y las muestras incubación de compuesto de ensayo.

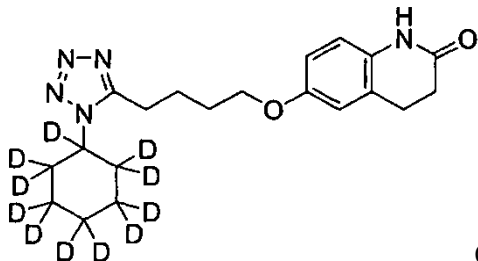
10 Los barridos Q1 sirven como barridos de reconocimiento para identificar cualquier pico de muestra único que podrían representar los posibles metabolitos. Las masas de estos metabolitos potenciales pueden determinarse a partir de los barridos Q1.

RESULTADOS: Estabilidad metabólica

15 Los porcentajes restantes de los compuestos de prueba en los microsomas humanos y/o de hígado de rata se resumen. Los datos de metabolismo de control positivo (testosterona y propranolol) se resumen también incluyen los resultados del ensayo llevado a cabo con la incubación de los compuestos de ensayo. El logaritmo natural del porcentaje restante se traza frente al tiempo. Un ajuste lineal se utiliza para determinar la constante de velocidad. Las vidas medias de eliminación asociadas con la desaparición de los compuestos de ensayo y de control se determinan y se comparan su estabilidad metabólica relativa.

REIVINDICACIONES

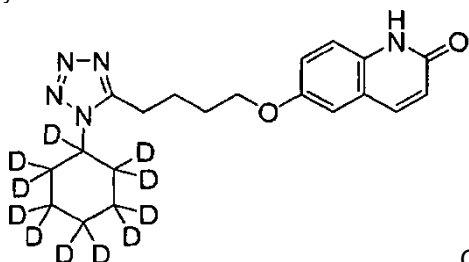
1. Un compuesto seleccionado de:



Compuesto 106,

5

y



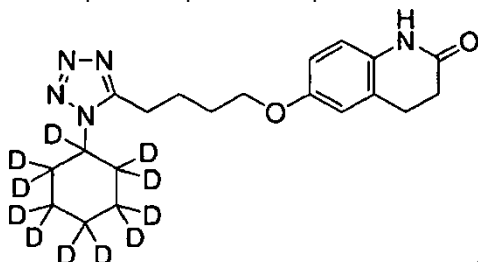
Compuesto 110,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica libre de pirógeno que comprende el compuesto de la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. La composición de la reivindicación 2, que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de un paciente que sufre de o es susceptible a una enfermedad oclusiva arterial, una claudicación intermitente o una apoplejía.
4. La composición de la reivindicación 3, en el que el segundo agente terapéutico se selecciona de aspirina, clopidogrel y probucol.
5. Un compuesto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:

10

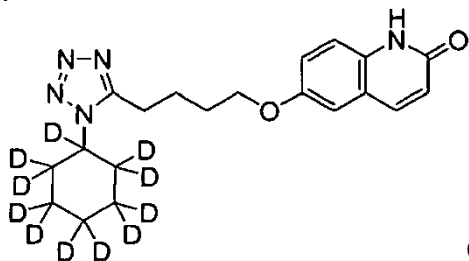
15



Compuesto 106,

20

y



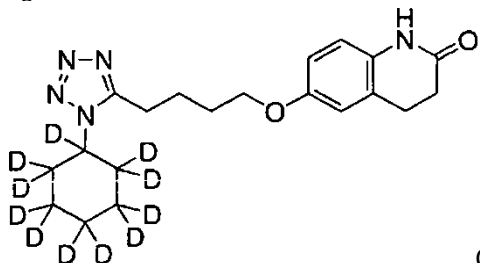
Compuesto 110,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; para uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad arterial oclusiva crónica, complicaciones de la diabetes mellitus, claudicación intermitente, proliferación de la íntima, reestenosis, estenosis arterial intracraneal, apoplejías recurrentes, infarto cerebral, trastornos cerebrovasculares, artrosclerosis, complicaciones aterotrombosis, enfermedad vascular periférica, enfermedad de Raynaud, disfunción sexual, úlceras, limitación de la circulación cerebral,

25

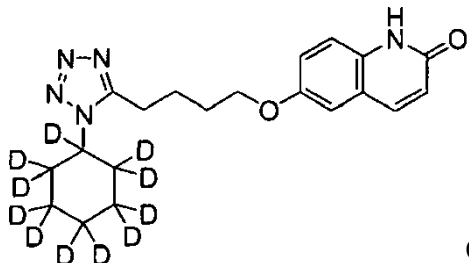
trastornos de trombolíticos, inflamación, hipotensión, asma, enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cardíaca coronaria y síndrome coronario agudo.

- 5 6. El compuesto de la reivindicación 5 para uso en el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva crónica, claudicación intermitente o apoplejía.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto representado por una de las fórmulas siguientes:



Compuesto 106,

10 y



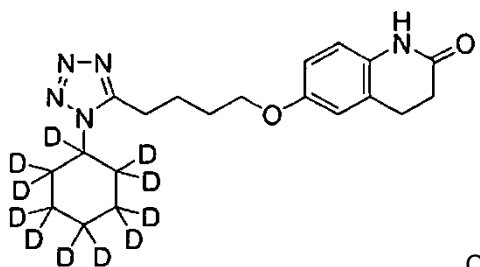
Compuesto 110,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de la enfermedad arterial oclusiva, claudicación intermitente o apoplejía y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 15 8. Paquete que comprende

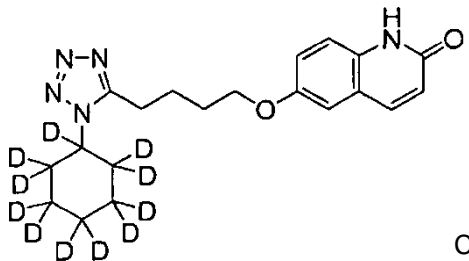
a) composición farmacéutica que comprende

i) un compuesto representado por una de las fórmulas siguientes:



Compuesto 106,

20 y



Compuesto 110,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

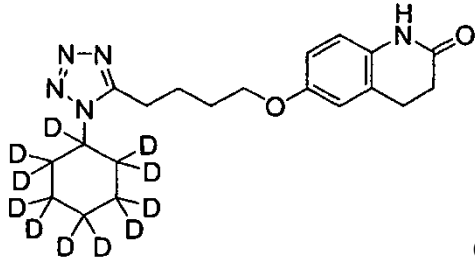
ii) un vehículo farmacéuticamente aceptable; y

b) aspirina,

para prevenir la reestenosis o trombosis del estent en un paciente siguiente a la implantación de un estent liberador de fármaco en el paciente.

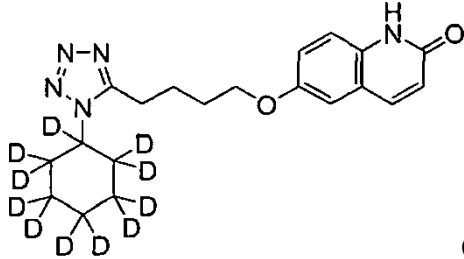
9. Una composición farmacéutica que comprende:

5 a) un compuesto representado por una de las fórmulas siguientes:



Compuesto 106,

y



Compuesto 110,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

10 b) un vehículo farmacéuticamente aceptable,

para el tratamiento de la diabetes tipo 2 o síndrome metabólico X en un paciente en necesidad del mismo.