

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 433 242**

51 Int. Cl.:

**C07B 59/00** (2006.01)

**C07C 59/01** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.04.2010 E 10716196 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2013 EP 2421808**

54 Título: **Análogos del ácido 4-hidroxi-butírico**

30 Prioridad:

**23.04.2009 US 214382 P**

**17.12.2009 US 287561 P**

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

**10.12.2013**

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
99 Hayden Avenue, Suite 500  
Lexington, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**TUNG, ROGER, D.**

74 Agente/Representante:

**PÉREZ BARQUÍN, Eliana**

**ES 2 433 242 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 del ácido 4-hidroxi-butírico

5 **Antecedentes de la invención**

El ácido 4-hidroxi-butírico es un agente hipnótico bien conocido. Aunque su mecanismo de acción se entiende escasamente, se ha caracterizado el 4-hidroxi-butirato como que inhibe los reflejos polisinápticos a la vez que conserva los reflejos monosinápticos. Normalmente induce sueño a la vez que mantiene una buena respiración (Basil, B. *et al.*, Br J Pharmacol Chemother, 1964, 22:318 y aumenta el sueño delta (fase 3 y fase 4) a la vez que disminuye el sueño ligero o de fase 1 (Scrima, L. *et al.*, Sleep, 1990, 13:479; Pardi, D. y Black, J., CNS Drugs, 2006, 20:993.

La sal de sodio del ácido 4-hidroxi-butírico, conocida genéricamente como oxibato de sodio y comercializada como Xyrem<sup>®</sup>, está aprobada para el tratamiento de la somnolencia excesiva durante el día y la cataplexia en pacientes con narcolepsia. Es eficaz para aliviar el dolor y mejorar la función en pacientes con síndrome de fibromialgia (Scharf, MB *et al.*, J Rheumatol, 2003, 30: 1070; Russell, IJ *et al.*, Arthritis Rheum 2009, 60:299). También se ha notificado que el oxibato de sodio es eficaz en el alivio de la somnolencia excesiva durante el día y la fatiga en pacientes con enfermedad de Parkinson, mejorando la mioclonía y los temblores esenciales, y reduciendo la discinesia tardía y el trastorno bipolar (Ondo, WG *et al.*, Arch Neurol, 2008, 65:1337; Frucht, SJ *et al.*, Neurology, 2005, 65:1967; Berner, JE, J Clin Psychiatry, 2008, 69:862).

A pesar de un registro general de seguridad cuando se usa tal como se prescribe, se ha notificado alteración de la respiración en algunos pacientes tras una dosis típica de oxibato de sodio (véase, por ejemplo, la etiqueta del producto de la FDA con fecha del 13/11/2006 para n.º NDA 021196). Se observaron cefalea, náuseas y mareo en ensayos clínicos a tasas del 17-22%. Estos efectos adversos fueron dependientes de la dosis.

El uso del ácido 4-hidroxi-butírico puede ser inconveniente debido a su semivida muy corta en seres humanos (0,5-1 hora). Muchos pacientes notifican que necesitan tomar dos dosis separadas del fármaco durante la noche para mantener el sueño. Por consiguiente, a pesar de los efectos beneficiosos y deseados del ácido 4-hidroxi-butírico, existe una necesidad continuada de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y los estados mencionados anteriormente. Los documentos US 4.738.985 y EP 1017381 dan a conocer derivados del ácido gamma-hidroxi-butírico para su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con el sueño.

35 **Sumario de la invención**

Esta invención se refiere a derivados novedosos del ácido 4-hidroxi-butírico y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. Esta invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención y tales composiciones para su uso en métodos de inhibición selectiva de reflejos polisinápticos sin afectar significativamente a los reflejos monosinápticos, y a tales composiciones para su uso en el tratamiento de narcolepsia, fibromialgia, otros trastornos y estados que se tratan beneficiosamente mejorando el sueño nocturno o administrando oxibato de sodio.

45 **Descripción detallada**

El término "tratar" tal como se usa en el presente documento significa reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o la progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o un trastorno definido en el presente documento), aliviar la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

50 "Enfermedad" significa cualquier estado o trastorno que daña o interfiere la función normal de una célula, un tejido o un órgano.

Se reconocerá que se produce cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por tanto, una preparación de oxibato de sodio contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables abundantes de manera natural, a pesar de esta variación, es pequeña e irrelevante en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de esta invención. Véanse, por ejemplo, Wada, E *et al.*, Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, LZ *et al.*, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

60 En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca lo contrario, cuando se designa una posición específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. También a menos que se establezca lo contrario, cuando se designa una posición específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015% (es decir, al menos

una incorporación del 50,1% de deuterio).

El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa en el presente documento significa la razón entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

5 En otras realizaciones, un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (incorporación de deuterio del 52,5% en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (incorporación de deuterio del 60%), al menos 4500 (incorporación de deuterio del 67,5%), al menos 5000 (75% de deuterio), al menos 5500 (incorporación de deuterio del 82,5%), al menos 6000 (incorporación de deuterio del 90%), al menos 6333,3 (incorporación de deuterio del 95%), al menos 6466,7 (incorporación de deuterio del 97%), al menos 6600 (incorporación de deuterio del 99%) o al menos 6633,3 (incorporación de deuterio del 99,5%).

15 El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de esta invención sólo en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de esta invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto porque existe cierta variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, quedará claro a los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotópologos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotópologos en un compuesto de esta invención dependerá de varios factores incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficacia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, tal como se expuso anteriormente, la cantidad relativa de tales isotópologos *in toto* será inferior al 49,9% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotópologos *in toto* será inferior al 47,5%, inferior al 40%, inferior al 32,5%, inferior al 25%, inferior al 17,5%, inferior al 10%, inferior al 5%, inferior al 3%, inferior al 1% o inferior al 0,5% del compuesto.

30 La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención.

Una sal de un compuesto de esta invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. Según otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

35 El término "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y son acordes con una razón riesgo/beneficio razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, puede proporcionar, o bien directa o bien indirectamente, un compuesto de esta invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una parte iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

45 Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como disulfuro 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 bitartárico, 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. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen por tanto sulfato, piosulfato, 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,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

60 La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional ácido carboxílico, y una base. Las bases a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de metales alcalinos incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y zinc; amoniaco, aminas orgánicas tales como mono-, di- o tri-alkilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil,N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-OH-

alquilamina (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

Los compuestos de la presente invención (compuestos de fórmula B), pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o de otro modo. Como tal, los compuestos de esta invención pueden existir o bien como enantiómeros individuales, o bien como mezclas de los dos enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente invención puede existir o bien como una mezcla racémica o una mezcla escalémica, o bien como estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" tal como se usa en el presente documento significa menos del 25% de otros estereoisómeros, preferiblemente menos del 10% de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos del 5% de otros estereoisómeros y lo más preferiblemente menos del 2% de otros estereoisómeros, o menos del "X"% de otros estereoisómeros (en el que X es un número entre 0 y 100, inclusive) están presentes. Se conocen en la técnica métodos de obtención o síntesis de un enantiómero individual para un compuesto dado y pueden aplicarse según sea viable en cuanto a los compuestos finales o al material de partida o a los productos intermedios.

A menos que se indique lo contrario, cuando se nombra un compuesto dado a conocer o se representa mediante una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

El término "compuestos estables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que presenta estabilidad suficiente como para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a agentes terapéuticos).

"D" y "d" se refieren ambos a deuterio. A menos que se indique lo contrario, "estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros.

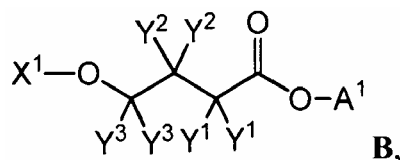
El término "opcionalmente sustituido con deuterio" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el resto al que se hace referencia pueden haberse sustituido por un número correspondiente de átomos de deuterio.

El término "alcoialquilo C<sub>2-10</sub>" se refiere a un resto de fórmula -(CH<sub>2</sub>)<sub>a</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>b</sub>, en la que cada uno de a y b es un número entero entre 1 y 9; y la suma de a + b es un número entero entre 2 y 10.

En la totalidad de esta memoria descriptiva, puede hacerse referencia a una variable generalmente (por ejemplo, "cada R") o puede hacerse referencia a la misma específicamente (por ejemplo, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a una variable generalmente, pretende incluir todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

### COMPUESTOS TERAPÉUTICOS

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula B:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A<sup>1</sup> es hidrógeno, deuterio, -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>2</sup> o -CH(R<sup>1</sup>)-C(O)OR<sup>2</sup>,

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoialquilo C<sub>2-10</sub>, fenilo, -(alquilo C<sub>1-3</sub>)-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, fenilo u -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, en la que n es 1, 2 ó 3,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, deuterio, -alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, -(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) opcionalmente sustituido con fenilo o metilo, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquil C<sub>3-6</sub>) en el que el cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con fenilo, fenilo, o bifenilo,

X<sup>1</sup> es hidrógeno, deuterio, -C(O)-indanilo, -C(O)-indenilo, -C(O)-tetrahidronaftilo, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alqueno C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquino C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o naftilo, y

cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio;

siempre que:

5

(i) cuando A<sup>1</sup> es hidrógeno o deuterio, al menos un Y es deuterio, y

(ii) cuando X<sup>1</sup> es hidrógeno o deuterio, cada Y<sup>2</sup> es deuterio, y cada Y<sup>3</sup> es deuterio, entonces A<sup>1</sup> no es hidrógeno o deuterio.

10

En una realización de fórmula B, al menos un Y es deuterio. En un aspecto de esta realización, X<sup>1</sup> no es hidrógeno o deuterio.

15

En una realización de fórmula B, R<sup>2'</sup> es hidrógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o bencilo, y al menos un Y es deuterio.

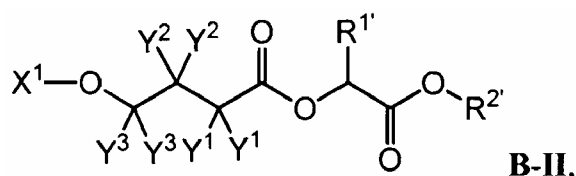
20

En una realización más específica de un compuesto de fórmula B, A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>2'</sup> o -CH(R<sup>1'</sup>)-C(O)OR<sup>2'</sup>; R<sup>1'</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub>; cada Y<sup>1</sup> es igual; cada Y<sup>2</sup> es igual; cada Y<sup>3</sup> es hidrógeno; X<sup>1</sup> es hidrógeno, -C(O)CH<sub>3</sub> o -C(O)CH<sub>2</sub>Ph, siempre que al menos uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> es deuterio. En un aspecto de esta realización, R<sup>2'</sup> es -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> o bencilo.

25

En otra realización de fórmula B: A<sup>1</sup> es hidrógeno; cada Y<sup>1</sup> es igual; cada Y<sup>2</sup> es igual; cada Y<sup>3</sup> es hidrógeno; y X<sup>1</sup> se selecciona de acetilo y benzoilo, siempre que al menos uno de Y<sup>1</sup> y Y<sup>2</sup> sea deuterio. En un aspecto de esta realización, cada Y<sup>1</sup> es deuterio.

En una realización de fórmula B, A<sup>1</sup> es -CH(R<sup>1'</sup>)-C(O)OR<sup>2'</sup>, teniendo el compuesto la estructura de fórmula B-II:

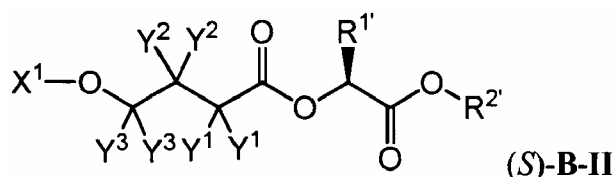


30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X<sup>1</sup>, Y, R<sup>1'</sup> y R<sup>2'</sup> son tal como se describieron anteriormente para la fórmula B.

35

En compuestos de fórmula B-II, el átomo de carbono que porta R<sup>1'</sup> tiene un centro quiral. En una realización, el compuesto de fórmula B-II tiene la configuración (S) en ese centro quiral tal como se muestra en la fórmula (S)-B-II a continuación.

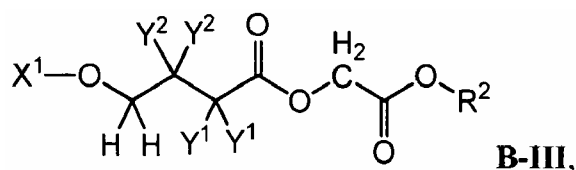


40

En determinadas realizaciones de compuestos de fórmula B, B-II y (S)-B-II, cada Y<sup>1</sup> es igual; cada Y<sup>2</sup> es igual; y cada Y<sup>3</sup> es igual, y al menos un par de Y (por ejemplo, cada Y<sup>1</sup>; cada Y<sup>2</sup>; o cada Y<sup>3</sup>) es deuterio. En un aspecto específico, cada Y<sup>3</sup> es hidrógeno.

45

Otra realización de fórmula B proporciona un compuesto en el que cada Y<sup>3</sup> es hidrógeno y A<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>2'</sup>, teniendo el compuesto la estructura mostrada en la fórmula B-III:

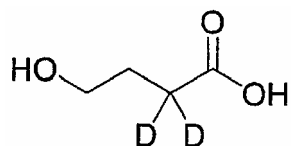


50

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables X<sup>1</sup>, Y y R<sup>2'</sup> son tal como se describieron anteriormente para la fórmula B.

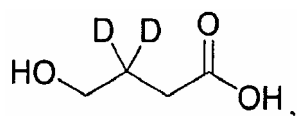
En determinadas realizaciones de compuestos de fórmula B -III, cada  $Y^1$  es igual; cada  $Y^2$  es igual; y cada  $Y^3$  es igual, y al menos un par de Y (por ejemplo, cada  $Y^1$ ; cada  $Y^2$ ; o cada  $Y^3$ ) es deuterio. En un aspecto específico, cada  $Y^3$  es hidrógeno.

5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de uno cualquiera de



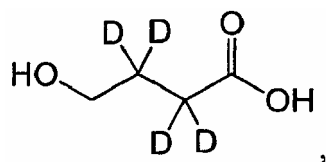
y

10



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

15 En otra realización, la invención proporciona el compuesto



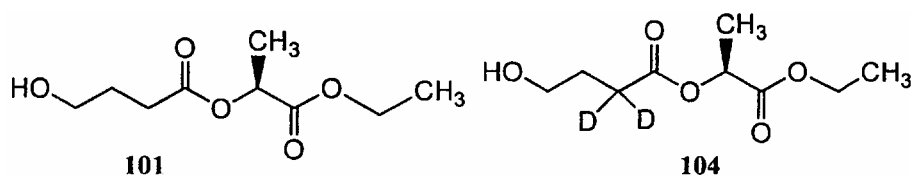
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

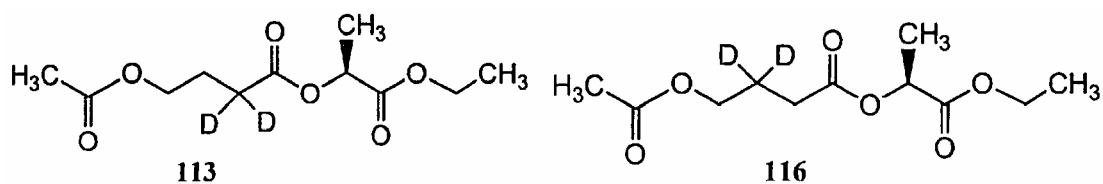
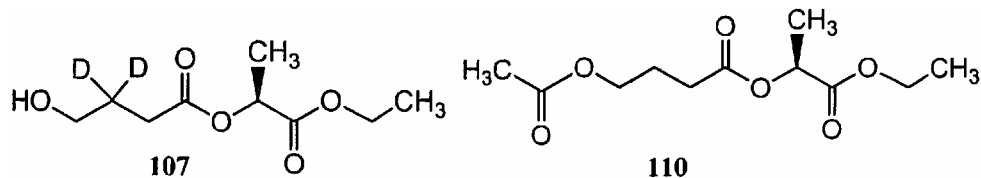
Aún en otra realización, la invención proporciona un compuesto seleccionado de uno cualquiera de  $HO-CH_2-CH_2-CD_2-C(O)-O-Na^+$ ,  $HO-CH_2-CD_2-CD_2-C(O)-O-Na^+$  y  $HO-CH_2-CD_2-CH_2-C(O)-O-Na^+$ .

25 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.

En una realización, la invención proporciona uno cualquiera de los siguientes compuestos, en los que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia natural:

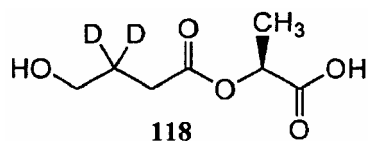


30



35

y



o a sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

La síntesis de compuestos de fórmula B puede lograrse fácilmente por químicos de síntesis de experiencia habitual. Están disponibles comercialmente procedimientos y productos intermedios tales como ésteres de lactato de metilo, etilo y bencilo, así como anhídrido acético y anhídrido benzoico. Se describen métodos para esterificar alcoholes en Greene TW *et al.*, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., John Wiley and Sons (1999).

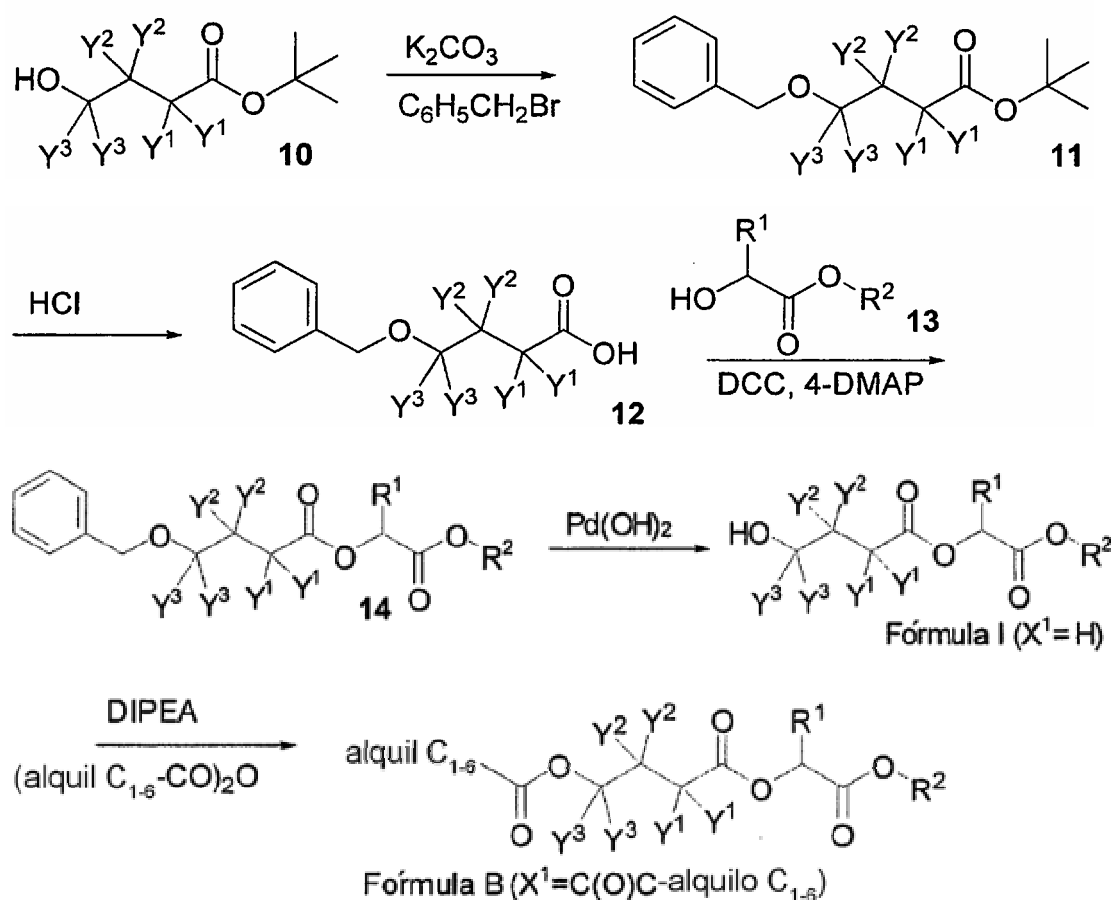
Tales métodos pueden llevarse a cabo utilizando reactivos y/o productos intermedios deuterados correspondientes, opcionalmente que contienen otros isótopos para sintetizar los compuestos definidos en el presente documento, o invocando protocolos de síntesis convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

### SÍNTESIS A MODO DE EJEMPLO

En el esquema 1, se representa un método conveniente para sintetizar compuestos de fórmula B.

Pueden prepararse fácilmente compuestos de esta invención mediante medios conocidos en la técnica de la síntesis orgánica.

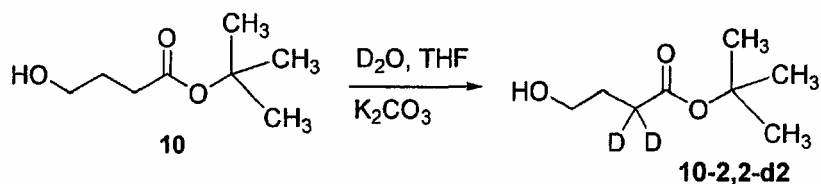
Esquema 1. Un método general para preparar compuestos de fórmula B



El esquema 1 muestra un método general para preparar compuestos de fórmula B. La alquilación del grupo alcohol de un éster terc-butílico deuterado apropiadamente del ácido 4-hidroxibutírico 10 se logra mediante medios conocidos en la técnica, por ejemplo usando bromuro de bencilo como agente alquilante con carbonato de potasio

como base en un disolvente aprótico para producir el éster bencílico 11. La eliminación acidolítica del grupo terc-butilo, por ejemplo usando cloruro de hidrógeno anhidro en exceso disuelto en un disolvente inerte, produce el ácido 12 correspondiente. La esterificación del ácido 12 resultante con un éster 13 apropiado usando dicitclohexilcarbodiimida ("DCC") con 4-(dimetilamino)piridina ("4-DMAP") catalítica produce el diéster 14 correspondiente. El grupo bencilo se elimina entonces mediante hidrogenación catalítica usando hidróxido de paladio como catalizador para producir un compuesto de fórmula B, en la que X<sup>1</sup> es hidrógeno. La acetilación de este compuesto de fórmula B usando un anhídrido y una base de amina terciaria tal como diisopropiletilamina ("DIPEA") produce un compuesto de fórmula B, en la que X<sup>1</sup> es -C(O)- alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

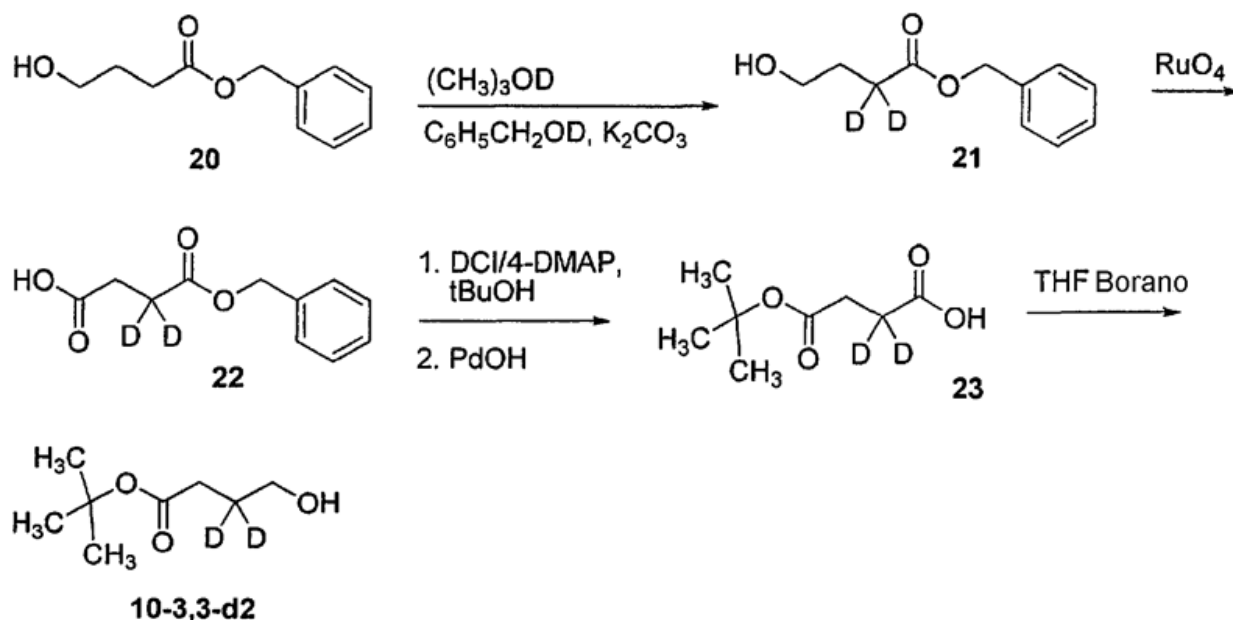
10 Esquema 2. Síntesis de un éster terc-butílico deuterado del ácido 4-hidroxibutírico en el que cada Y<sup>1</sup> es deuterio (10-2,2-d2)



15 El esquema 2 muestra un método para la deuteración regioselectiva de la posición 2 del éster terc-butílico del ácido 4-hidroxibutírico disponible comercialmente (10) para producir la especie de 2,2-dideuterio (10-d2). La reacción con un donador de deuterio tal como D<sub>2</sub>O, opcionalmente usando un codisolvente tal como THF, y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> proporciona compuestos de 4-hidroxibutirato en los que cada Y<sup>1</sup> es deuterio. Con el fin de obtener el nivel deseado de sustitución de deuterio, pueden llevarse a cabo varias de tales reacciones de intercambio en secuencia.

20 Una secuencia de este tipo puede proporcionar una incorporación de deuterio de al menos el 90% y normalmente mayor del 95% en cada posición Y<sup>1</sup>. El compuesto deuterado selectivamente resultante puede llevarse entonces a través de la secuencia de reacción especificada en el esquema 1 para producir compuestos de fórmula B, en la que cada Y<sup>1</sup> es deuterio.

25 Esquema 3. Síntesis de un éster terc-butílico deuterado del ácido 4-hidroxibutírico en el que cada Y<sup>2</sup> es deuterio (10-3,3-d2)



30 El esquema 3 muestra un método para la sustitución selectiva de deuterio en la posición 3 (Y<sup>2</sup>). La sustitución de deuterio de 4-hidroxibutirato de bencilo disponible comercialmente (20), usando (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>OD y una pequeña cantidad de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OD como donadores de deuterio, y una base tal como K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, produce las especies de 2,2-dideuterio-alcohol 21. La oxidación del alcohol 21 usando tetróxido de rutenio en condiciones neutras produce el ácido carboxílico 22. La esterificación con terc-butilo del ácido carboxílico 22 usando DCC con una cantidad catalítica de 4-dimetilaminapiridina y alcohol terc-butílico va seguida de la escisión del éster bencílico mediante hidrogenación catalítica usando hidróxido de paladio para producir el ácido t-butoxicarboxílico 23. La reducción selectiva del ácido carboxílico 23 usando borano en complejo con THF produce el éster terc-butílico del ácido 3,3-dideuterio-4-hidroxibutírico (10-3,3-d2), que puede usarse en el esquema 1 para producir el compuesto de fórmula B, en la que



Y<sup>3</sup> es deuterio.

- Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitativos. Las estructuras químicas en los esquemas del presente documento representan variables que se definen por el presente documento de forma acorde con las definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos en el presente documento, ya se identifiquen mediante el mismo nombre de variable (es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.
- Métodos adicionales de síntesis de compuestos de fórmula B y sus precursores de síntesis, incluyendo los que están dentro de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas del presente documento, están dentro de los medios de los químicos de experiencia habitual en la técnica. Se conocen en la técnica transformaciones de la química de síntesis y metodologías con grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de 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*, 3<sup>a</sup> ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L *et al.*, *Fieser y Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.
- Las combinaciones de sustituyentes y variables previstos por esta invención son sólo aquéllos que dan como resultado la formación de compuestos estables.

#### COMPOSICIONES

- La invención también proporciona composiciones farmacéuticas libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula B, B-II, (S)-B-II o B-III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable. El/los portador(es) son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás componentes de la formulación y, en el caso de un portador farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en una cantidad usada en el medicamento.
- Los portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de zinc, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.
- Si se requiere, puede potenciarse la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas mediante métodos bien conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véanse "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical 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.
- Otro método conocido de potenciación 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. Véanse la patente estadounidense 7.014.866; y las publicaciones de patente estadounidense 20060094744 y 20060079502.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En determinadas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento 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 pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17<sup>a</sup> ed. 1985).
- Tales métodos preparativos incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula que va a administrarse, componentes tales como el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima los principios activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto.
- En determinadas realizaciones, si se usa un disolvente prático tal como agua o alcoholes para disolver o suspender

un compuesto de esta invención en una composición farmacéutica, el disolvente es preferiblemente deuterado (por ejemplo, D<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OD, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OD). En estos casos, el protón en los grupos hidroxilo del compuesto de fórmula B se sustituirá parcial o principalmente por deuterio. Los compuestos de fórmula B que comprenden un grupo hidroxilo deuterado en lugar de -OH también son parte de la presente invención.

5 En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una disolución 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; empaquetados en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la tasa de absorción del compuesto.

15 En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Normalmente también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, se combina el principio activo con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse determinados agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

20 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los componentes en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o goma tragacanto; y pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica.

25 Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitarias o múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado seco por congelación (liofilizado) requiriendo sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

35 Tales disoluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran manitol, agua, disolución de Ringer y disolución isotónica de cloruro de zinc. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos, estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo insípido incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones de aceites también pueden contener un dispersante o diluyente de alcohol de cadena larga.

45 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal. Estas composiciones pueden prepararse mezclando un compuesto de esta invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan según técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes adecuados conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, patente estadounidense 6.803.031, cedida a Alexza Molecular Delivery Corporation.

60 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles para la aplicación tópica. Para la aplicación tópica de manera tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral,

monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse de manera tópica a la parte inferior del tracto intestinal mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. También están incluidos los parches transdérmicos para aplicación tópica y la administración iontoforética en esta invención.

La aplicación de los agentes terapéuticos objeto puede ser local, de modo que se administren en el sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones objeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel de Pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

Por tanto, según aún otra realización, los compuestos de esta invención pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en la técnica y se ejemplifican en las patentes estadounidenses 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), etileno-acetato de vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse además opcionalmente mediante una capa superior adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos también han de incluirse dentro de la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, ya que esos términos se usan en el presente documento.

Según otra realización, la invención proporciona un método de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Resultará obvio para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

Según otra realización, la invención proporciona un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármacos implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármacos con un compuesto o composición de esta invención. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, balas o cápsulas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero no degradables, difundibles y obleas de polímero biodegradable.

Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármacos implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido es accesible debido a extirpación del paciente, tal órgano o tejido puede bañarse en un medio que contiene una composición de esta invención, puede pintarse una composición de esta invención sobre el órgano, o puede aplicarse una composición de esta invención de cualquier otro modo conveniente.

En otra realización, una composición de esta invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con oxibato de sodio.

En una realización, el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento de sueño nocturno anómalo, y estados tratados beneficiosamente mejorando el sueño nocturno, tales como narcolepsia y fibromialgia. En otra realización, el segundo agente terapéutico es útil en la inhibición selectiva de reflejos polisinápticos en un paciente sin afectar significativamente a los reflejos monosinápticos.

En otra realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina y moduladores de los canales de calcio de la subunidad alfa-2-delta.

Los ejemplos de recaptación dual de serotonina-norepinefrina incluyen, pero no se limitan a, duloxetina, milnaciprán y venlafaxina.

Los ejemplos de moduladores de los canales de calcio de la subunidad alfa-2-delta incluyen, pero no se limitan a, pregabalina y gabapentina.

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 descritos anteriormente, en las que el compuesto y

el segundo agente terapéutico se asocian entre sí. El término “se asocian entre sí” tal como se usa en el presente documento significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o por lo demás unidas entre sí de manera que resulta fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas pretenden venderse y administrarse juntas (en un plazo inferior a 24 horas entre sí, consecutiva o simultáneamente).

5 En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el trastorno objetivo. Por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del  
10 trastorno que esté tratándose, prevenir el avance del trastorno que esté tratándose, provocar la regresión del trastorno que esté tratándose, o potenciar o mejorar el/los efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia.

15 La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basado en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, (1966) Cancer Chemother. Rep 50: 219. Puede determinarse aproximadamente el área de superficie corporal a partir de la altura y el peso del paciente. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537. En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar entre aproximadamente 0,05 - 2,5 mmol de un compuesto de fórmula B o sal farmacéuticamente aceptable del mismo/kg de peso corporal, preferiblemente entre aproximadamente 0,15 -  
20 1,5 mmol/kg. Cuando se trata un paciente humano que necesita un sueño nocturno mejorado, la dosis seleccionada se administra preferiblemente por vía oral desde 1-2 veces diariamente. Más preferiblemente, la dosis seleccionada se administra por vía oral 1 vez al día.

25 Las dosis eficaces también variarán, tal como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del paciente, la utilización de excipientes, la posibilidad de utilización conjunta con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del médico que le trata. Por ejemplo, puede determinarse una orientación para seleccionar una dosis eficaz mediante referencia a la información de prescripción para oxibato de sodio.

30 Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es de entre aproximadamente el 20% y el 100% de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz es de entre aproximadamente el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véanse, por ejemplo, Wells *et al.*,  
35 eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Incorpon Pocket Pharmacopoeia 2000, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), incorporándose cada una de esas referencias al presente documento como referencia en su totalidad.

40 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos a los que se hizo referencia anteriormente actuaran de manera sinérgica con los compuestos de esta invención. Cuando se produce esto, permitirá que se reduzca la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención con respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos de cualquier segundo agente terapéutico de un compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad mejorada de administración o uso y/o gastos globales reducidos de preparación o formulación de compuestos.

#### 45 USOS MÉDICOS

50 Según otra realización, la invención proporciona un compuesto o composición de esta invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un estado que se trata beneficiosamente mediante un oxibato de sodio en un paciente que lo necesita. Tales enfermedades y estados incluyen, pero no se limitan a, sueño nocturno anómalo, y estados tratados beneficiosamente mejorando el sueño nocturno, tales como narcolepsia y fibromialgia.

55 En una realización particular, la invención proporciona los compuestos de la invención para su uso en la mejora del sueño nocturno en un paciente que lo necesita.

La identificación de un paciente que necesita tal tratamiento puede ser a criterio de un paciente o un profesional de atención sanitaria y puede ser subjetivo (por ejemplo, una opinión) u objetivo (por ejemplo, medible mediante un método de prueba o de diagnóstico).

60 En otra realización, cualquiera de los usos médicos anteriores comprende además el uso de uno o más de segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede realizarse a partir de cualquier segundo agente terapéutico que se sabe que es útil para la coadministración con oxibato de sodio. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o el estado particular que vaya a tratarse. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los usos médicos de esta invención son los expuestos  
65 anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico. En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen un compuesto de

fórmula B o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente terapéutico seleccionado de inhibidores duales de la recaptación de serotonina-norepinefrina y moduladores de canales de calcio de la subunidad alfa-2-delta.

- 5 En una realización, el segundo agente terapéutico es una recaptación dual de serotonina-norepinefrina seleccionada de duloxetine, milnaciprán y venlafaxina.

En otra realización, el segundo agente terapéutico es un modulador de los canales de calcio de la subunidad alfa-2-deltas seleccionado de pregabalina y gabapentina.

- 10 El término “coadministrado” tal como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de esta invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente) o como formas de dosificación separadas, múltiples.
- 15 Alternativamente, el agente adicional puede administrarse antes de, de manera consecutiva con, o tras 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(s) terapéutico(s) se administran mediante métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye la administración separada de ese mismo
- 20 agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho paciente en otro momento durante un ciclo de tratamiento.

- Los expertos en la técnica conocen bien las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos y puede hallarse orientación para la dosificación en las patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace
- 25 referencia en el presente documento, así como en Wells *et al.*, eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon *Pocket Pharmacopoeia 2000*, edición Deluxe, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del segundo agente terapéutico.

- 30 En una realización de la invención, cuando se usa un segundo agente terapéutico, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es inferior a la que sería su cantidad eficaz cuando no se usa el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es inferior de la que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de esta invención. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquier agente. Otras posibles ventajas (incluyendo sin
- 35 limitación regímenes de dosificación mejorados y/o coste de fármacos reducido) resultarán evidentes a los expertos en la técnica. Aún en otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula B o sal farmacéuticamente aceptable del mismo solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, o bien como una única composición o bien como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un
- 40 síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula B o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, un trastorno o un síntoma del mismo definido en el presente documento.

#### 45 KITS FARMACÉUTICOS

La presente invención también proporciona kits para su uso en la mejora del sueño nocturno. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula B, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que dicha composición farmacéutica está en un envase; y (b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para mejorar el sueño nocturno.

- 50 El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato sellado o sellable que puede contener dicha composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos con soportes divididos o de múltiples cámaras, en las que cada división o cámara comprende una dosis única de dicha composición, un paquete de lámina metálica dividido en el que cada división comprende una dosis única de dicha composición, o un dispensador que dispensa
- 55 dosis únicas de dicha composición. El envase puede estar en cualquier conformación o forma convencional según se conoce en la técnica que esté compuesta por un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una caja de cartón o papel, un bote o frasco de vidrio o cristal, una bolsa que puede volver a cerrarse (por ejemplo, para contener un “repuesto” de comprimidos para su colocación en un envase diferente), o un envase tipo blíster con dosis individuales para expulsarse por presión del paquete según un programa terapéutico. El envase empleado
- 60 puede depender de la forma de dosificación exacta implicada, por ejemplo una caja de cartón convencional no se usarían generalmente para contener una suspensión líquida. Es factible que pueda usarse más de un envase juntos en un único envasado para comercializar una única forma de dosificación. Por ejemplo, pueden estar contenidos comprimidos en un frasco, que a su vez está contenido dentro de una caja. En una realización, el envase es un envase tipo blíster.

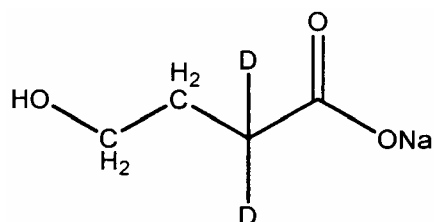
- 65 Los kits de esta invención también pueden comprender un dispositivo para administrar o medir una dosis unitaria de

la composición farmacéutica. Tal dispositivo puede incluir un inhalador si dicha composición es una composición inhalable; una jeringa y aguja si dicha composición es una composición inyectable; una jeringa, cuchara, bomba o un recipiente con o sin marcas de volumen si dicha composición es una composición líquida oral; o cualquier otro dispositivo de medición o suministro apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

En determinada realización, los kits de esta invención pueden comprender en un recipiente separado de un envase una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los enumerados anteriormente para su uso para la coadministración con un compuesto de esta invención.

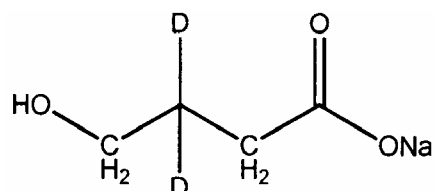
## Ejemplos

### Ejemplo 1. 2,2-d2-4-Hidroxibutirato de sodio.



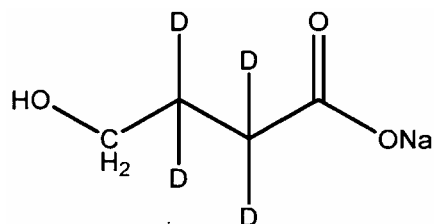
Se prepara 2,2-d2-4-hidroxibutirato de sodio se prepara de la siguiente manera: el tratamiento de anhídrido succínico con terc-butanol, N-hidroxisuccinimida y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) según el procedimiento de Yao, Z-J., *et al.*, J. Org. Chem. 2003, 68, 6679-6684 proporciona el éster mono-terc-butílico del ácido succínico. Según Yao, la reducción del ácido succínico con complejo de borano-sulfuro de dimetilo da el éster terc-butílico del ácido 4-hidroxibutanoico. Someter el éster a intercambio de hidrógeno/deuterio mediante tratamiento con carbonato de potasio en d1-metanol proporciona el éster terc-butílico del ácido 2,2-d2-4-hidroxibutanoico. Finalmente, la saponificación del éster terc-butílico con hidróxido de sodio en d1-metanol de manera análoga al procedimiento de Goto, G., *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422-4431 proporciona el 2,2-d2-4-hidroxibutirato de sodio deseado.

### Ejemplo 2. 3,3-d2-4-Hidroxibutirato de sodio



Se prepara 3,3-d2-4-hidroxibutirato de sodio de la siguiente manera: el tratamiento de succinato de mono-metilo con metóxido de sodio en d1-metanol de manera análoga al procedimiento de Keay, B. A., *et al.*, J. Org. Chem. 2007, 72, 7253-7259 proporciona el éster 1-metílico del ácido 2,2-d2-butanodioico. El tratamiento del d2-éster de manera análoga a Keay *et al.* con borohidruro de sodio en agua proporciona la 4,4-dideutero-dihidrofuran-2(3H)-ona. Finalmente, la saponificación de la dideutero-butirolactona con hidróxido de sodio en d1-metanol de manera análoga al procedimiento de Goto, G., *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422-4431 proporciona el 3,3-d2-4-hidroxibutirato de sodio deseado.

### Ejemplo 3. 2,2,3,3-d4-4-Hidroxibutirato de sodio



Se prepara 2,2,3,3-d4-4-hidroxibutirato de sodio de la siguiente manera: el tratamiento de 3,3,4-d4-tetrahidrofurano con hipoclorito de calcio en acetonitrilo según el procedimiento de de Meijere, A. *et al.*, Chem. Eur. J. 2007, 13, 167-177 proporciona la 3,3,4,4-tetradeutero-dihidrofuran-2(3H)-ona. La saponificación de la tetradeutero-butirolactona con hidróxido de sodio en d1-metanol de manera análoga al procedimiento de Goto, G., *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422-4431 proporciona el 2,2,3,3-d4-4-hidroxibutirato de sodio deseado.

Se convierten las sales de sodio de 4-hidroxi-butirato deuterado en sus ésteres correspondientes mediante tratamiento con el haluro de alquilo correspondiente en presencia de una base acuosa de manera análoga al procedimiento de la patente estadounidense n.º 5,250,696.

5

#### Ejemplo 4. Evaluación de la estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos.

Se obtienen microsomas hepáticos humanos (20 mg/ml) de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Se adquieren  $\beta$ -nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma reducida (NADPH), cloruro de magnesio ( $MgCl_2$ ) y dimetilsulfóxido (DMSO) de Sigma-Aldrich.

10

*Determinación de la estabilidad metabólica:* se preparan disoluciones madre 7,5 mM de compuestos de prueba en DMSO. Se diluyen las disoluciones madre 7,5 mM hasta 12,5 mM en acetonitrilo (ACN). Se diluyen los microsomas hepáticos humanos 20 mg/ml hasta 0,625 mg/ml en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contenía  $MgCl_2$  3 mM. Se añaden los microsomas diluidos (375 ml) a pocillos de una placa de polipropileno de pocillo profundo de 96 pocillos por triplicado. Se añaden 10  $\mu$ l del compuesto de prueba 12,5  $\mu$ M a los microsomas y se precalienta la mezcla durante 10 minutos. Se inician las reacciones mediante la adición de 125  $\mu$ l de disolución de NADPH precalentada. El volumen de reacción final es de 0,5 ml y contiene microsomas hepáticos humanos 0,5 mg/ml, compuesto de prueba 0,25  $\mu$ M y NADPH 2 mM en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, y  $MgCl_2$  3 mM. Se incuban las mezclas de reacción a 37°C, y se retiran alícuotas de 50  $\mu$ l a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y se añaden a placas de 96 pocillos de pocillo poco profundo que contienen 50  $\mu$ l de ACN enfriado con hielo con patrón interno para parar las reacciones. Se almacenan las placas a 4°C durante 20 minutos tras lo cual se añaden 100  $\mu$ l de agua a los pocillos de la placa antes de centrifugación para sedimentar las proteínas precipitadas. Se transfieren los sobrenadantes sobre otra placa de 96 pocillos y se analizan para determinar las cantidades de compuesto original restantes mediante CL-EM/EM usando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-systems. Se usa 7-etoxicumarina (1  $\mu$ M) como sustrato de control positivo.

15

20

25

*Análisis de datos:* se calculan las semividas *in vitro* ( $t_{1/2}$ ) para los compuestos de prueba a partir de las pendientes de la regresión lineal de la relación del % de compuesto original restante (ln) frente al tiempo de incubación usando la siguiente fórmula:

30

$t_{1/2}$  *in vitro* = 0,693/k, en la que k = -[pendiente de la regresión lineal del % de compuesto original restante (ln) frente al tiempo de incubación]

35

Se realiza el análisis de datos usando el software Microsoft Excel.

Se somete a prueba la estabilidad metabólica de compuestos de fórmula B usando incubaciones de microsomas hepáticos combinadas. Entonces se realiza el análisis de CL-EM de barrido completo para detectar los metabolitos mayoritarios. Se analizan las muestras de los compuestos de prueba, expuestas a microsomas hepáticos humanos combinados, usando detección mediante HPLC-EM (o EM/EM). Para determinar la estabilidad metabólica, se usa monitorización de reacción múltiple (MRM) para medir la desaparición de los compuestos de prueba. Para la detección de metabolitos, se usan barridos completos de Q1 como barridos de búsqueda para detectar los metabolitos mayoritarios.

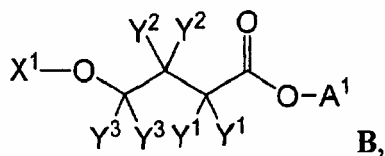
40

45

Sin descripción adicional, se cree que un experto habitual en la técnica puede, usando la descripción y los ejemplos ilustrativos anteriores, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los métodos reivindicados. Debe entenderse que la discusión y los ejemplos anteriores presentan meramente una descripción detallada de determinadas realizaciones preferidas.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula B:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

A<sup>1</sup> es hidrógeno, deuterio, -CH<sub>2</sub>-C(O)OR<sup>2</sup> o -CH(R<sup>1</sup>)-C(O)OR<sup>2</sup>,

R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxilquilo C<sub>2-10</sub>, fenilo, -(alquil C<sub>1-3</sub>)-(cicloalquil C<sub>3-6</sub>) o cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, en la que R<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-3</sub>, alcoxilo C<sub>1-3</sub>, fenilo, -O-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-CH<sub>3</sub>, en la que n es 1, 2 ó 3,

R<sup>2</sup> es hidrógeno, deuterio, -alquilo C<sub>1-4</sub> opcionalmente sustituido con fenilo, -(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) opcionalmente sustituido con fenilo o metilo, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>) en el que el cicloalquilo C<sub>3-6</sub> está opcionalmente sustituido con fenilo, fenilo, o bifenilo,

X<sup>1</sup> es hidrógeno, deuterio, -C(O)-indanilo, -C(O)-indenilo, -C(O)-tetrahidronaftilo, -C(O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alqueno C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquinilo C<sub>1-6</sub>, -C(O)-alquilo C<sub>1-3</sub> opcionalmente sustituido con cicloalquilo C<sub>3-6</sub> o -C(O)-cicloalquilo C<sub>3-6</sub> opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1-6</sub>, fenilo o naftilo, y

cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio;

siempre que:

(i) cuando A<sup>1</sup> es hidrógeno o deuterio, al menos un Y es deuterio, y

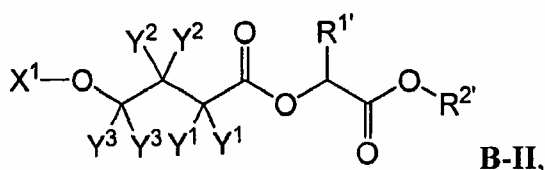
(ii) cuando X<sup>1</sup> es hidrógeno o deuterio, cada Y<sup>2</sup> es deuterio, y cada Y<sup>3</sup> es deuterio, entonces A<sup>1</sup> no es hidrógeno o deuterio.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que al menos un Y es deuterio.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que:

R<sup>2</sup> es hidrógeno, -alquilo C<sub>1-4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -CH<sub>2</sub>-(cicloalquilo C<sub>3-6</sub>), fenilo o bencilo.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que A<sup>1</sup> es -CH(R<sup>1</sup>)-C(O)OR<sup>2</sup>, estando representado el compuesto por la fórmula B-II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

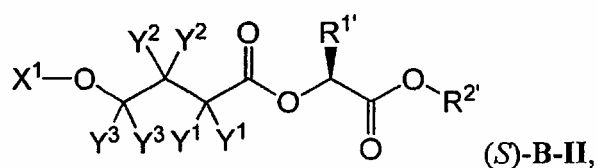
cada Y<sup>1</sup> es igual;

cada Y<sup>2</sup> es igual;

y cada Y<sup>3</sup> es igual.

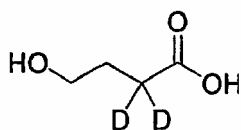
5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que el átomo de carbono quiral que porta R<sup>1</sup> tiene una configuración (S), estando representado el compuesto por la fórmula (S)-B-II:



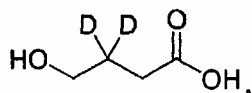


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 6. Compuesto según la reivindicación 4 ó 5, en el que al menos un par de Y son deuterio.  
 7. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de:

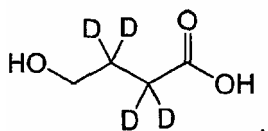


10 y



15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones expuestas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

25 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un portador farmacéuticamente aceptable.

30 11. Composición según la reivindicación 10, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-norepinefrina y un modulador de los canales de calcio de la subunidad alfa-2-delta.

35 12. Composición según la reivindicación 11, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de duloxetina, milnaciprán, venlafaxina, pregabalina y gabapentina.

13. Composición según la reivindicación 10, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionado de sueño nocturno anómalo, narcolepsia, fibromialgia, otras enfermedades o trastornos tratados beneficiosamente mejorando el sueño nocturno o administrando oxibato de sodio.

40 14. Composición para su uso según la reivindicación 13, que comprende adicionalmente un segundo agente

terapéutico seleccionado de un inhibidor dual de la recaptación de serotonina-norepinefrina y un modulador de los canales de calcio de la subunidad alfa-2-delta.

5 15. Composición para su uso según la reivindicación 14, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de duloxetina, milnaciprán, venlafaxina, pregabalina y gabapentina.