

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 524 340**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/30** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

**A61P 1/00** (2006.01)

**A61K 31/5375** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2008 E 08746315 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.09.2014 EP 2148867**

54 Título: **Compuestos de morfínino deuterados**

30 Prioridad:

**19.04.2007 US 912807 P**

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

**05.12.2014**

73 Titular/es:

**CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 100  
LEXINGTON, MA 02421, US**

72 Inventor/es:

**PERSICHETTI, ROSE A. y  
HARBESON, SCOTT L.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 524 340 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

Compuestos de morfinilino deuterados

5 Esta divulgación descriptiva se refiere a nuevos compuestos de morfolinilo sustituidos y a sus derivados, sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Esta divulgación también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de esta divulgación y el uso de tales composiciones en los métodos de tratamiento de enfermedades y trastornos que se tratan beneficiosamente mediante la administración de un agonista del receptor de serotonina 5HT<sub>4</sub>.

10 La mosaprida se conoce como Gasmotin® y por el nombre químico (+/-)-4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-[4-fluorobencil]-morfolino-2-ilmetil]benzamida citrato dihidrato.

15 La mosaprida estimula los receptores de la serotonina 5-HT<sub>4</sub> en el plexo nervioso gastrointestinal, lo que aumenta la liberación de acetilcolina, lo que resulta en una mayor motilidad gastrointestinal y el vaciamiento gástrico.

20 La mosaprida está actualmente aprobado en el Lejano Oriente para el tratamiento de los síntomas gastrointestinales asociados con gastritis crónica incluyendo ardor de estómago, náuseas, vómitos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Mosaprida está también en la Fase II de ensayos clínicos para el tratamiento del síndrome de vaciamiento gastrointestinal o síndrome post-gastrectomía. Se han iniciado estudios clínicos adicionales usando mosaprida para el tratamiento del estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson; el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con el fin de mejorar la acción de la insulina; el tratamiento de pacientes con gastroparesia y el tratamiento de pacientes con depresión respiratoria inducida por opiáceos.

25 A pesar de las actividades beneficiosas de mosaprida, hay una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

30 Las publicaciones incluyen Kato, S. y Hirokawa, Y. ((1995), Synthesis of deuterated mosaprida citrate. J Label Compd Radiopharm, 36: 927-932. doi: 10.1002/jlcr.2580361004), EP0243959 y Armstrong SR et al. (Measurement of 5-HT<sub>4</sub> receptor-mediated esophageal responses by digital sonomicrometry in the anesthetized rat. J Pharmacol Toxicol Methods. 2006 May-Jun; 53(3):198-205.PubMed PMID: 16168678).

## Definiciones

35 Los términos "mejorar" y "tratar" se usan indistintamente e incluyen el tratamiento terapéutico y/o profiláctico. Ambos términos significan reducir, suprimir, atenuar, disminuir, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ej., una enfermedad o trastorno mencionado en la presente memoria).

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

45 Se reconocerá que en un compuesto sintetizado se producen algunas variaciones de la abundancia isotópica natural dependiendo del origen de los materiales químicos utilizados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de mosaprida inherentemente contendrá pequeñas cantidades de isotópologos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de esta divulgación. Véase, por ej., Wada E et al., Seikagaku 1994, 66:15; Ganes LZ et al, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol 1998, 119:725. En un compuesto de esta divulgación, cuando una posición particular se designa como que tiene deuterio, se entiende que la abundancia de deuterio en esa posición es sustancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015 %. Una posición designada como poseedora de deuterio tiene normalmente un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 3.000 (45 % de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en el compuesto.

55 El término "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en la presente memoria significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

60 En otras realizaciones, un compuesto de esta divulgación tiene un factor de enriquecimiento isotópico por cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5.500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99 % de incorporación de deuterio) o al menos 6.633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

65 En los compuestos de esta divulgación, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular, está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique otra cosa, cuando una

posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

El término "isotópologo" se refiere a una especie que tiene la misma estructura química y fórmula que un compuesto específico de esta invención, con la excepción de la composición isotópica en una o más posiciones, por ej., H frente a D. Así, un isotópologo difiere de un compuesto específico de esta invención en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", como se usa en la presente memoria, también se pretende que incluya cualquiera de las sales, solvatos o hidratos del mismo.

Una sal de un compuesto de esta divulgación se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo amino funcional, 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 ácido farmacéuticamente aceptable.

El término "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un componente que es, dentro del alcance del juicio médico, adecuado para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas y de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta divulgación. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica 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 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 bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, 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. Por tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrógenofosfato, 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, xileno sulfonato, 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, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas con ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico.

Tal como se utiliza en la presente memoria, 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 en la presente memoria, 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, unidos por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los compuestos de la presente pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ej., como resultado de la sustitución de deuterio o de otra manera. Como tal, los compuestos de esta divulgación pueden existir como enantiómeros individuales, o mezclas de los dos enantiómeros. Por consiguiente, un compuesto de la presente divulgación incluye tanto las mezclas racémicas como también los respectivos estereoisómeros individuales que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa en la presente memoria significa que están presentes menos de 25 % de otros estereoisómeros, preferiblemente menos de 10 % de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos de 5 % de otros estereoisómeros y más preferiblemente menos de 2 % de otros estereoisómeros, o menos de "X" % de otros estereoisómeros (donde X es un número entre 0 y 100, inclusive). Los métodos de obtención o síntesis de un enantiómero individual para un compuesto dado son bien conocidos en la materia y pueden ser aplicados como sea posible a los compuestos finales o a los materiales de partida o intermedios.

El término "compuestos estables", como se utiliza en la presente memoria, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente 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 la presente memoria (por ej., la formulación en productos terapéuticos, intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, el tratamiento de una enfermedad o trastorno sensible a agentes terapéuticos).

"D" se refiere a deuterio.

“Estereoisómero” se refiere a ambos, enantiómeros y diastereómeros.

La abreviatura “TA” significa temperatura ambiente.

5

La abreviatura “h” significa hora(s).

La abreviatura “DCM” significa diclorometano.

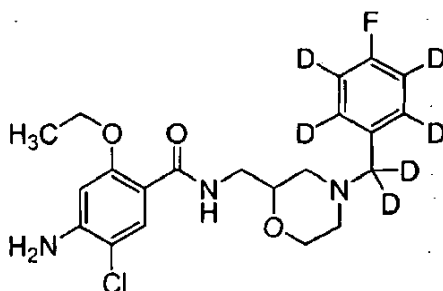
10 A lo largo de esta memoria descriptiva, una variable puede ser denominada en general (por ej., “cada R”) o puede ser denominada específicamente, o puede ser denominada específicamente (por ej., R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando una variable se denomina en general, se entiende que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable en particular.

### 15 **Compuestos terapéuticos**

Según la presente invención, se proporcionan compuestos de Fórmula A y Fórmula I y sales, hidratos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los mismos, como se define en las reivindicaciones independientes adjuntas. Otras características preferibles se definen en las

20 reivindicaciones dependientes adjuntas.

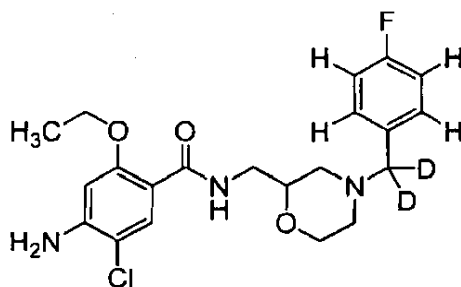
Una realización aún más específica de Fórmula A es el compuesto:



**Compuesto 112.**

25

En una realización aún más específica, el compuesto de Fórmula I es:



**Compuesto 106.**

30 En otra realización, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las modalidades expuestas anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

En otro conjunto de realizaciones, el compuesto de Fórmula A o Fórmula I se aísla o purifica, por ej., el compuesto de Fórmula A o Fórmula I está presente en una pureza de al menos 50 % en peso (por ej., al menos 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 98,5 %, 99 %, 99,5 % o 99,9 %) de la cantidad total de isotopólogos de Fórmula A o Fórmula I presentes, respectivamente. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula A o Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos el 50 % de los isotopólogos en peso sean el compuesto descrito.

35

40 En algunas realizaciones, cualquier posición en el compuesto de Fórmula A o Fórmula I designado por tener D tiene una incorporación de deuterio mínima de al menos 45 % (por ej., al menos 52,5 %, al menos 60 %, al menos 67,5 %, al menos 75 %, al menos 82,5 %, al menos 90 %, al menos 95 %, al menos 97 %, al menos 99 % o al menos 99,5 %) a la posición designada(s) del compuesto de Fórmula A o Fórmula I. Por lo tanto, en algunas realizaciones, una composición que comprende un compuesto de Fórmula A o Fórmula I puede incluir una distribución de isotopólogos del compuesto, siempre que al menos 45 % de los isotopólogos incluyan una D en la posición(s)

45 designada.

En algunas realizaciones, un compuesto de Fórmula A o Fórmula I está “sustancialmente libre de” otros isotopólogos del compuesto, por ej., están presentes menos de 50 %, menos de 25 %, menos de 10 %, menos de 5 %, menos de 2 %, menos de 1 %, o menos de 0,5 % de otros isotopólogos.

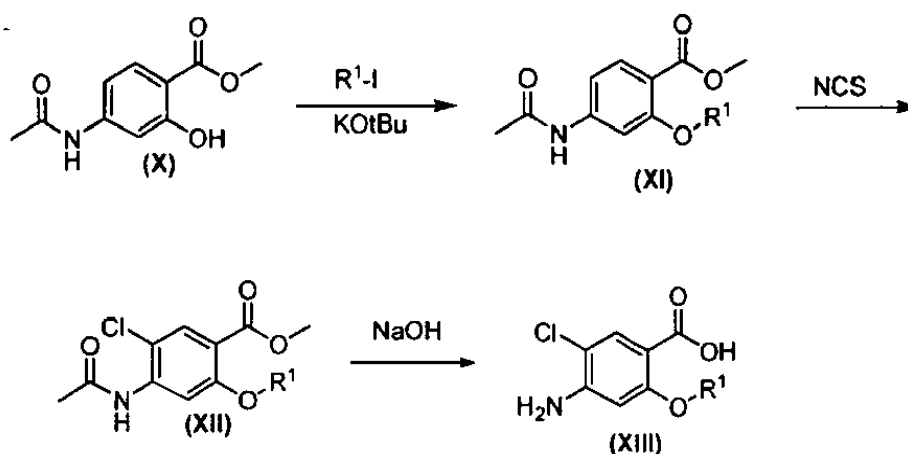
5 La síntesis de los compuestos de Fórmula A o Fórmula I la pueden conseguir fácilmente los químicos sintéticos con experiencia ordinaria en la materia. Procedimientos y productos intermedios relevantes se divulgan, por ej., en el documento EP243959.

10 Tales métodos pueden llevarse a cabo utilizando los correspondientes compuestos deuterados y opcionalmente otros reactivos y/o intermedios que contienen isótopos para sintetizar los compuestos mencionados en la presente invención o recurriendo a protocolos sintéticos estándar conocidos en la materia para la introducción de átomos isotópicos en una estructura química.

### 15 Ejemplos de síntesis

Un método conveniente para la síntesis de compuestos de Fórmula A o Fórmula I se representa en los Esquemas la-III.

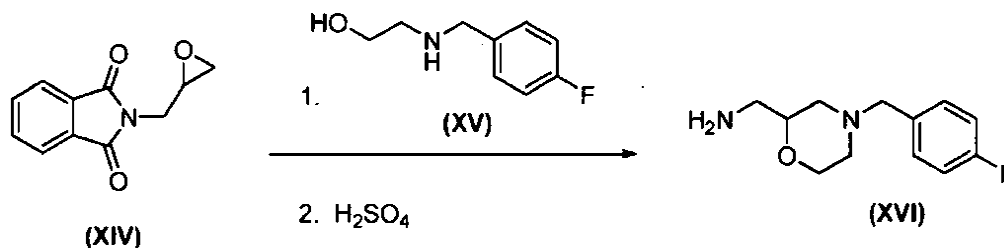
#### Esquema Ia. Síntesis del Intermedio XIII.



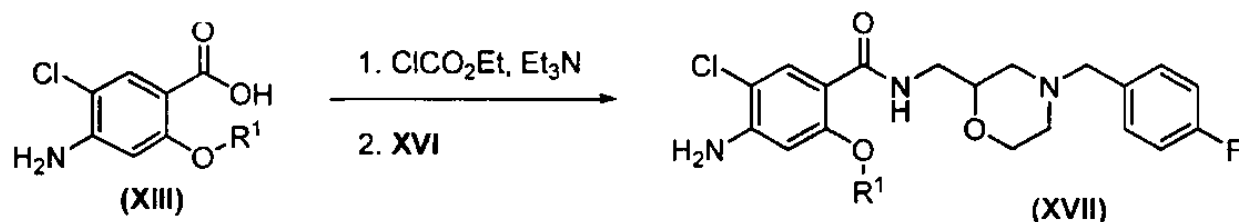
Como se representa en el Esquema Ia, el metil-4-acetilamino-2-hidroxibenzoato (X) se convierte en XI usando yoduro de etilo apropiadamente deuterado en presencia de KOtBu. La cloración de XI con NCS da XII que luego se somete a hidrólisis alcalina para producir XIII.

25

#### Esquema Ib. Síntesis del Intermedio XVI.

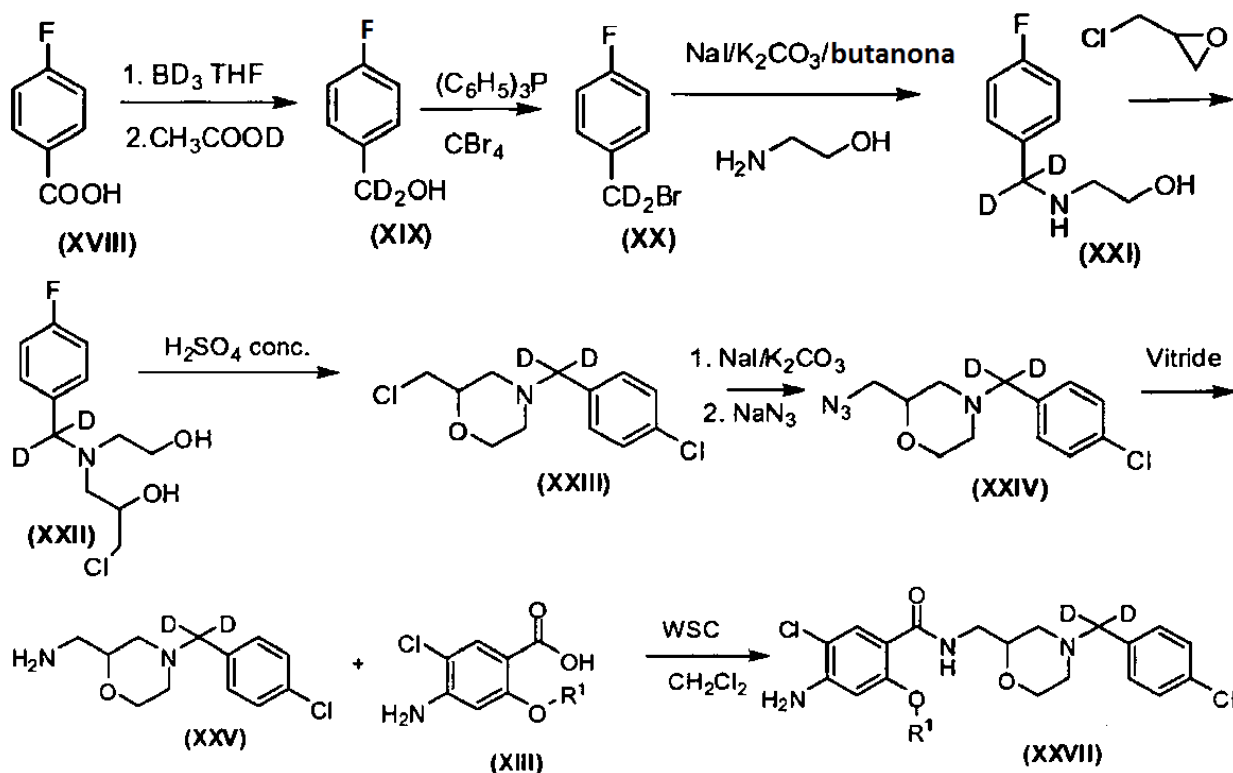


Como se muestra en el Esquema Ib, la reacción de XIV con XV seguido por tratamiento con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc. da XVI.

Esquema Ic. Síntesis del Compuesto XVII (Fórmula I;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  = H)

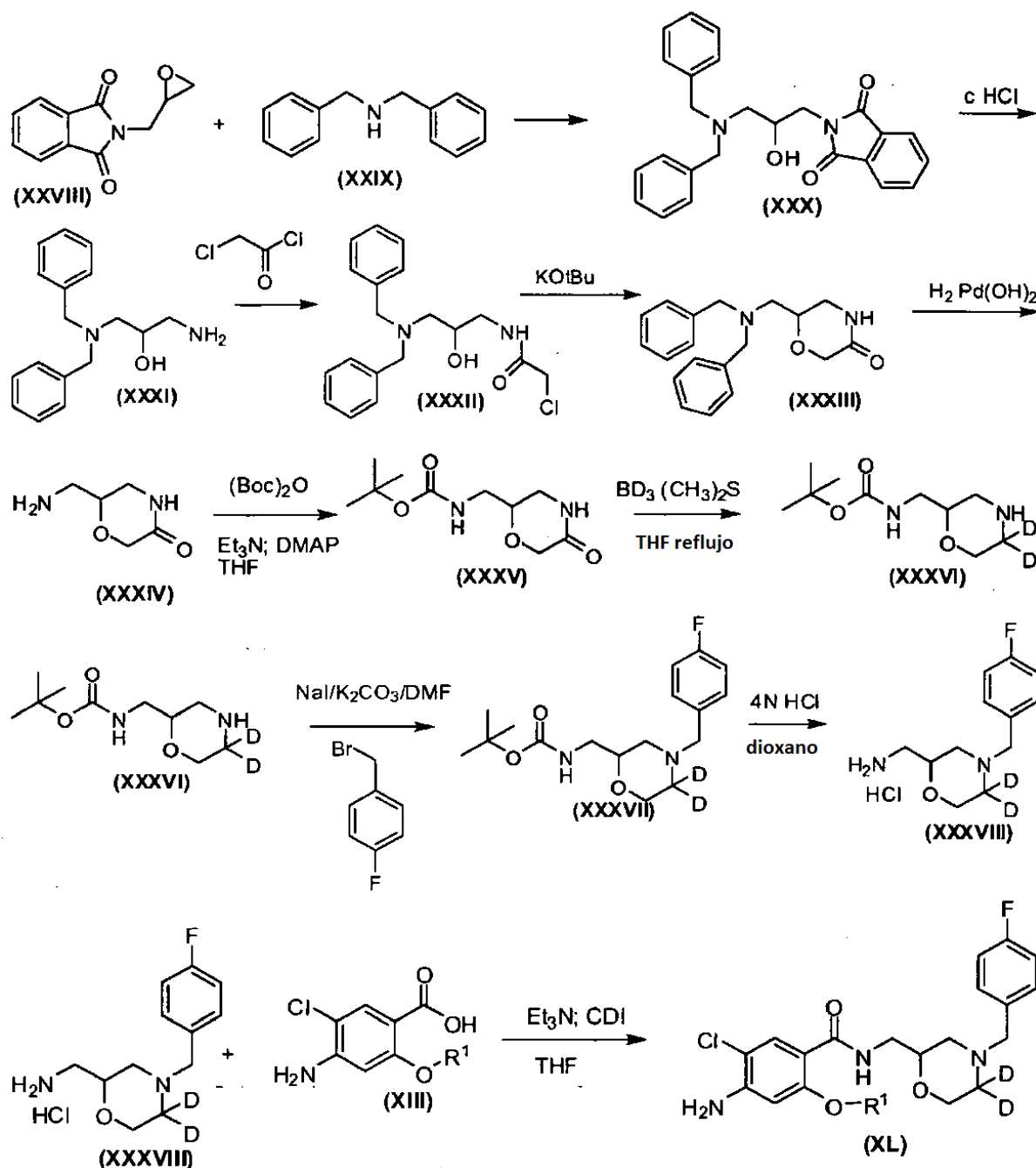
Como se muestra en el Esquema Ic, el acoplamiento de **XIII** a **XVI** usando cloroformiato de etilo y trietilamina en  $\text{CHCl}_3$  da el compuesto deseado (**XVII**). Véase, por ej., Kato, S et al, J Med Chem, 1991, 34(2):616 y Kato, S et al, J Med Chem 1990, 33(5):1406.

5

Esquema II. Síntesis del Compuesto XXVII (Fórmula I;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$  = D;  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  = H)

El compuesto **XVIII** se trata con  $\text{BD}_3/\text{THF}$  y después de la reducción se neutraliza con ácido acético deuterado para dar **XIX**. El tratamiento con trifetilfosfina/ $\text{CBr}_4$  da **XX**. El aducto de bromuro (**XX**) se hace reaccionar a continuación con  $\text{NaI}/\text{K}_2\text{CO}_3$ /etanolamina para producir **XXI**. El compuesto **XXI** a continuación, se hace reaccionar con epiclorhidrina para dar **XXII**, que después se trata con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado para dar el derivado morfolino (**XXIII**). **XXIII** se convierte a continuación en el derivado de azida (**XXIV**) por reacción con  $\text{NaI}/\text{K}_2\text{CO}_3/\text{NaN}_3$ . La reducción con Vitride (bis-(2-metoxietoxi)hidruro de aluminio de **XXIV** da **XXV**. El acoplamiento de **XXV** a **XIII** por medio de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (WSC) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  da el producto deseado (**XXVII**). Véase, por ej., Morie, T et al, J Chem Pharm Bull 1994, 42(4):877.

15

Esquema III. Síntesis del Compuesto XL (Fórmula I;  $R^{2a}$ ,  $R^{2b} = H$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b} = D$ )

- La reacción del compuesto **XXVIII** con dibencilamina **XXIX** a 80 °C da el alcohol **XXX**. El tratamiento de **XXX** con HCl concentrado a reflujo da la amina **XXXI**. La acilación de **XXXI** con cloruro de cloroacetilo en **CHCl<sub>3</sub>** da **XXXII**, el cual se cicla a continuación, después del tratamiento con **KOtBu** en etanol a reflujo para proporcionar el derivado de morfolina **XXXIII**. La hidrogenación de **XXXIII** utilizando catalizador de Pearlman [**Pd(OH)<sub>2</sub>**] en etanol da **XXXIV**. La protección con **Boc** de la amina primaria da **XXXV**, la cual a continuación se reduce a **XXXVI** a través de tratamiento con **BD<sub>3</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>S** en **THF** a reflujo. Después de la reducción, **XXXVI** a continuación, se hace reaccionar con bromuro de 4-fluorobencilo y **NaI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF** para dar **XXXVII**, el cual se desprotege a continuación para dar el compuesto **XXXVIII**. Los compuestos **XXXVIII** y **XXXIX** a continuación, se acoplan a través del uso de carbonil diimidazol (**CDI**) para dar el producto deseado (**XL**). Alternativamente, **XXXVI** puede hacerse reaccionar con **XX** y **NaI/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF** para proporcionar una versión de **XXXVII** tetra-deuterado que posteriormente se puede utilizar como un intermedio alternativo en el Esquema 3. Véase, por ej., Kato, S et al, *Chem Pharm Bull* 1995, 43(4): 699.
- Los enfoques y compuestos específicos que se muestran anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas de la presente memoria representan variables que se definen proporcionalmente con

definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos en la presente memoria, ya sean identificados por el mismo nombre de variable (es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup>) 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 normal en la materia.

Métodos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula A y Fórmula I y sus precursores sintéticos, incluidos los de las rutas que no se muestran explícitamente en los esquemas de la presente memoria, están dentro de los medios de los químicos de experiencia ordinaria en la materia. Transformaciones de química sintética y metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la materia e incluyen, por ej., los descritos 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 and Fieser, Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y L Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y las ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por esta divulgación son solamente aquellas que resultan en la formación de compuestos estables.

### Composiciones

La divulgación también proporciona composiciones libres de pirógenos que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I (por ej., incluyendo cualquiera de las fórmulas de la presente memoria), o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del compuesto; y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta divulgación se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), en la que el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudiciales para el receptor de los mismos en una cantidad utilizada en el medicamento.

Vehículos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta divulgación incluyen, pero no se limitan 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 de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinil pirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Si es necesario, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos de la presente divulgación en composiciones farmacéuticas pueden ser mejoradas por métodos bien conocidos en la materia. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase "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 mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta divulgación 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 los Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas de la presente memoria se administra por vía transdérmica (por ej., usando un parche transdérmico o técnicas de iontoforesis). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria, por ej., comprimidos, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas, y pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la materia de la técnica farmacéutica. Véase, por ej., 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 a administrar componentes, tales como el vehículo que constituye uno o más principios accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente los principios activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente divulgación adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una



solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite-en-agua; una emulsión líquida de agua en aceite; empaquetado en liposomas; o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, las cuales pueden aumentar de manera beneficiosa la tasa de absorción del compuesto.

5 En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden generalmente. 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 principio activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

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

15 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen 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 unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la condición de adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

25 Tales soluciones para inyección pueden estar en forma, por ej., de una suspensión acuosa u oleosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ej., Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ej., 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, los aceites no volátiles estériles se emplean convencionalmente como un medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados 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 soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohol de cadena larga.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de esta divulgación con un excipiente no irritante adecuado 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 se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

40 Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la materia de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocido en la materia. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD and Zaffaroni AC, patente US-6.803.031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

50 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta divulgación es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante administración tópica. Para la administración tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse 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 divulgación 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 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 cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación también pueden administrarse tópicamente al tracto intestinal inferior mediante formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. En esta divulgación también se incluyen parches transdérmicos por vía tópica y la administración iontoforética.

65 La aplicación de los productos terapéuticos al paciente puede ser local, de manera que se administra en el sitio de interés. Se pueden utilizar varias técnicas para proporcionar las composiciones al paciente en el sitio de interés,

tales como inyección, uso de catéteres, trocares, proyectiles, gel Pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione el acceso interno.

5 Por lo tanto, de acuerdo con otra realización más, los compuestos de esta divulgación pueden incorporarse en composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tales como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en la materia y se ilustran en las patentes US-6.099.562; US-5.886.026 y 10 5.304.121. Los recubrimientos son generalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno-acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden opcionalmente estar cubiertos además por una capa superior adecuada de 15 fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para impartir características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos se deben incluir en la definición de vehículo farmacéuticamente aceptable, adyuvante o vehículo, tal como estos términos se utilizan en la presente memoria.

15 Según otra realización, la divulgación proporciona un método para revestir 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 materia que el revestimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

20 Según otra realización, la divulgación proporciona un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármacos implantable que comprende la etapa de poner en contacto el dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de esta divulgación. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o gránulos de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difundible no 25 degradables y obleas de polímero biodegradable.

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

30 Según otra realización, la divulgación proporciona un dispositivo de liberación de fármacos implantable impregnada con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta divulgación, tal que el compuesto se libera desde el dispositivo y es terapéuticamente activo.

35 Cuando un órgano o tejido es accesible debido a la extracción del paciente, tal órgano o tejido pueden bañarse en un medio que contiene una composición de esta divulgación, una composición de esta divulgación se puede aplicar sobre el órgano, o una composición de la presente divulgación se puede aplicar de cualquier otra forma conveniente.

40 En otra realización, una composición de esta divulgación comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico se puede seleccionar de cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o demostrar propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que mosaprida. Tales agentes incluyen los indicados como útiles en combinación con mosaprida, incluyendo pero sin limitarse a, los descritos en los documentos US2005239845, US6.676.933 y WO2006011159.

45 Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno seleccionado entre gastritis crónica, acidez estomacal, náuseas y vómitos, el síndrome de vaciado GI o síndrome post-gastrectomía, úlcera duodenal, úlcera gástrica, ERGE poco sensible, esofagitis erosiva; enfermedad gastrointestinal hipersecretora patológica, síndrome de Zollinger Ellison, trastorno esofágico, dispepsia ácida, estreñimiento inducido por enfermedad de Parkinson, diabetes mellitus tipo 2 y gastroparesia.

50 En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de la bomba de protones, tales como pantoprazol, omeprazol y rabeprazol, un antagonista de H<sub>2</sub>, tal como famotidina, un anti-flatulento, tal como metilpolisiloxano, simeticona y pancreatina.

55 En otra realización, la divulgación proporciona formas farmacéuticas independientes de un compuesto de esta divulgación y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en donde el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados el uno con el otro. El término "asociado el uno con el otro" como se usa en la presente memoria significa que las formas farmacéuticas independientes están envasadas 60 juntas o de otra manera unidas una a la otra de tal manera que es fácilmente evidente que las formas de administración separadas están destinadas a ser vendidas y administradas conjuntamente (en menos de 24 horas una de la otra, consecutivamente o simultáneamente).

65 En las composiciones farmacéuticas de la divulgación, el compuesto de la presente divulgación está presente en una cantidad eficaz. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen posológico adecuado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión de la enfermedad a tratar, prevenir el avance de la enfermedad que se está

tratando, causar la regresión del trastorno a tratar, o mejorar o aumentar el efecto profiláctico o terapéutico(s) de otra terapia.

5 La interrelación de las administraciones 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. El área de la superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la estatura y el peso del paciente. Véase, por ej., Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, Nueva York, 1970, 537.

10 En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta divulgación puede variar de 5-10 mg/día/persona adulta media; 1-50 mg/día/persona adulta media o 0,1- 75 mg/día/persona adulta media.

15 Las dosis efectivas también variarán, tal como se reconoce por los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades a tratar, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y la salud general del paciente, el uso de excipientes, la posibilidad de co-uso con otros tratamientos terapéuticos, como el uso de otros agentes y el criterio del médico responsable del tratamiento. Por ej., una orientación para la selección de una dosis eficaz se puede determinar por referencia a la información de prescripción de mosaprida.

20 Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente 20 % y 100 % de la dosis utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando sólo ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente 70 % y 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la materia. Véase, por ej., Wells et al., Eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); Farmacopea de bolsillo, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000).

25 Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actúen sinérgicamente con los compuestos de esta divulgación. Cuando esto ocurre, esto permitirá la administración eficaz del segundo agente terapéutico y/o la reducción del compuesto de esta divulgación de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos ya sea del segundo agente terapéutico de un compuesto de esta divulgación, mejorar las sinergias en la eficacia, mejorar la facilidad de administración o el uso y/o reducir el gasto global de la preparación o formulación de compuesto.

### Métodos de tratamiento

35 La divulgación describe un método para modular la actividad de agonista del receptor de serotonina 5HT4 en una célula, que comprende poner en contacto una célula con uno o más compuestos de Fórmula A o Fórmula I de la presente memoria.

40 La divulgación también describe un método de tratamiento de un paciente que sufre, o es susceptible a, una enfermedad que se trata beneficiosamente con mosaprida que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de esta divulgación. Tales enfermedades son bien conocidas en la materia y se describen en, pero sin limitarse a las siguientes patentes y solicitudes publicadas: EP243959, US2005239845 y WO2005004865.

45 El método descrito se utiliza para tratar a un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno seleccionado entre el síndrome de vaciado GI o síndrome post-gastrectomía, estreñimiento en pacientes con la enfermedad de Parkinson, gastroparesia y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, gastritis crónica, ardor de estómago, náuseas y vómitos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

50 El método descrito se utiliza para tratar un paciente que padece o es susceptible a una enfermedad o trastorno seleccionado entre gastritis crónica, ardor de estómago, náuseas y vómitos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

55 Los métodos descritos en la presente memoria también incluyen aquellos en los que el paciente se identifica como en necesidad de un tratamiento indicado en particular. 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 ej., opinión) u objetivo (por ej., medible por una prueba o método de diagnóstico).

60 Cualquiera de los métodos de tratamiento descritos anteriormente comprende la etapa adicional de co-administración al paciente de uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico se puede hacer a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para co-administración con mosaprida. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o trastorno particular a tratar. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que se pueden emplear en los métodos de esta divulgación son los expuestos anteriormente para uso en composiciones de combinación que comprende un compuesto de esta divulgación y un segundo agente terapéutico.

65

En particular, las terapias de combinación de las descritas incluyen el tratamiento de un paciente que sufre de un trastorno gastrointestinal que comprende la etapa de co-administración de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I y un segundo agente terapéutico seleccionado entre un inhibidor de la bomba de protones, tales como pantoprazol, omeprazol y rabeprazol, un antagonista de H<sub>2</sub>, tal como famotidina, un anti-flatulento, tal como metilpolisiloxano y simeticona y pancreatina.

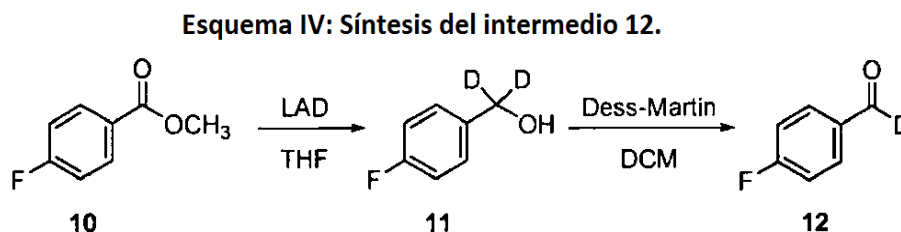
El término "co-administrado" como se usa en la presente memoria significa que el segundo agente terapéutico se puede administrar junto con un compuesto de esta divulgación como parte de una forma farmacéutica única (tal como una composición de esta divulgación que comprende un compuesto de la divulgación y un segundo agente terapéutico como se describe anteriormente) o como formas farmacéuticas múltiples. Alternativamente, el agente adicional puede ser administrado antes de, consecutivamente con, o después de la administración de un compuesto de esta divulgación. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta divulgación como el segundo agente terapéutico(s) se administran por métodos convencionales. La administración de una composición de esta divulgación, que comprende tanto un compuesto de la divulgación como un segundo agente terapéutico, a un paciente no excluye la administración separada de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta divulgación al paciente en otro momento durante el transcurso del tratamiento.

Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los expertos en la materia y una orientación para la administración se puede encontrar en las patentes y solicitudes de patente publicadas mencionadas en la presente memoria, así como en Wells et al., Eds., Pharmacotherapy Handbook, 2<sup>a</sup> edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); Farmacopea de bolsillo, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, California (2000) y otros textos médicos. Sin embargo, está perfectamente dentro de la competencia del experto en la materia la determinación del intervalo óptimo de cantidades eficaces del segundo agente terapéutico.

En una realización de la divulgación, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un paciente, la cantidad eficaz del compuesto de esta divulgación es menor que la cantidad que sería eficaz cuando no se administrase el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor que la cantidad que sería eficaz cuando no se administrase el compuesto de esta divulgación. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación la mejora de las pautas posológicas y/o reducción del coste del medicamento) serán evidentes para los expertos en la materia. En otro aspecto más, la divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, ya sea como una composición única o como formas farmacéuticas separadas, para el tratamiento o la prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma expuestos anteriormente. Otro aspecto de la divulgación es un compuesto de Fórmula A o Fórmula I para uso en el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma descrito en la presente memoria.

## Ejemplos

**Ejemplo 1. Síntesis de 4-fluorobenz(aldehído-d<sub>1</sub>) (12).** El intermedio 12 se preparó de acuerdo con el Esquema IV siguiente. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

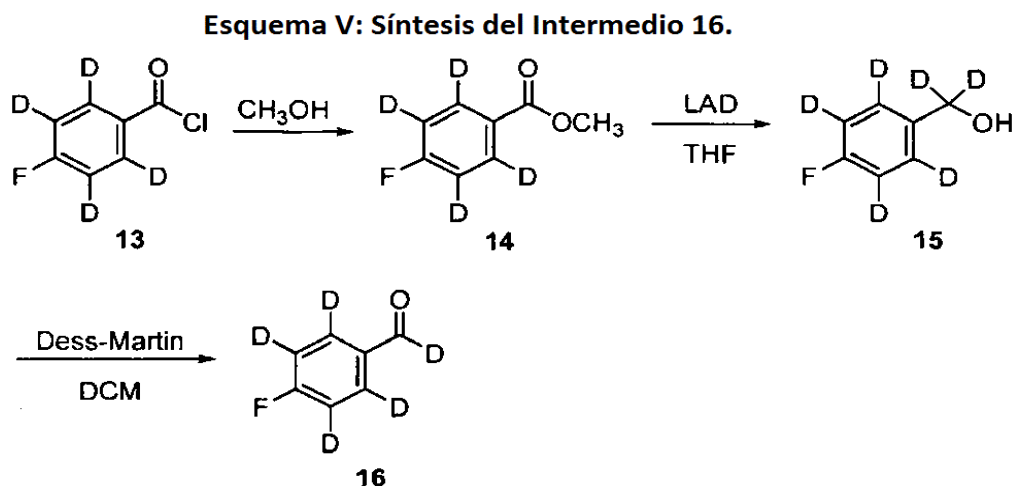


**Síntesis de (4-fluorofenil)metanol-d<sub>2</sub> (11).** A una suspensión de LAD (0,272 g, 6,5 mmol, 1 equiv) en THF (10 ml) a 78 °C, se añadió 4-fluorobenzoato de metilo 10 (1,00 g, 6,5 mmol) con agitación. Después de agitar 1 h a 78 °C, la reacción se inactivó mediante la adición de MgSO<sub>4</sub> · 7H<sub>2</sub>O. La mezcla de reacción se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se concentró en vacío para producir 11 como un sólido blanco (0,565 g).

**Síntesis de 4-fluorobenz(aldehído-d<sub>1</sub>) (12).** A una solución de alcohol 11 (0,565 g, 4,4 mmol) en DCM (15 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (2,805 g, 6,6 mmol, 1,5 equiv) a TA con agitación. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche y después se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 ml) seguido de solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (15 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (15 ml) y las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida, después se secó adicionalmente a alto vacío para dar el aldehído 12 (1,63 mg).

**Ejemplo 2. Síntesis de 4-fluoro-2,3,5,6-d<sub>4</sub>-benz(aldehído-d<sub>1</sub>) (16)**

5 El intermedio **16** se preparó como se indica en el Esquema V siguiente. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

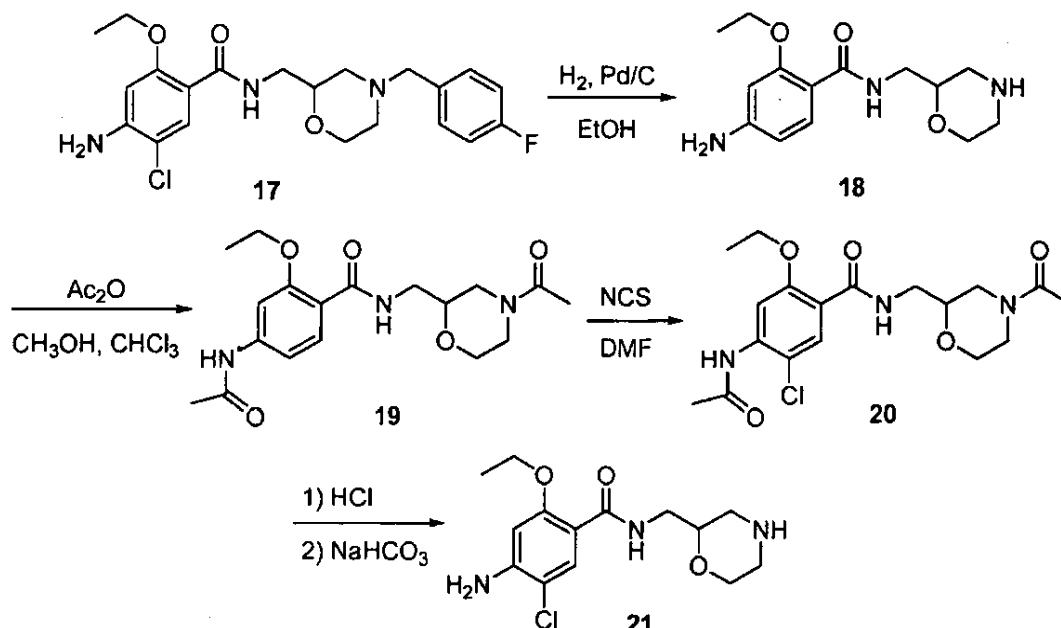


10 **Síntesis de metil (4-fluoro-2,3,5,6-d<sub>4</sub>-fenil)metanol-d<sub>2</sub> (15).** Una solución de cloruro de ácido **13** (3,00 g, 18,5 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (30 ml) se agitó durante 30 minutos a TA, luego se concentró en vacío para dar el éster metílico **14** (3,3 g, 20,9 mmol). Una suspensión de LAD (0,964 g, 23,0 mmol, 1,2 equiv) en THF (30 ml) se agitó y se enfrió a 78 °C seguido por la adición del éster **14**. Después de agitar a TA durante la noche, la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de 964 µl de H<sub>2</sub>O, seguido por 964 µl de NaOH al 15 %, y, finalmente, 2,892 ml de H<sub>2</sub>O. El precipitado se separó por filtración y se lavó con THF. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron en vacío para dar el producto **15** (2,13 g).

15 **Síntesis de 4-fluoro-2,3,5,6-d<sub>4</sub>-benz(aldehído-d<sub>1</sub>) (16).** A una solución de alcohol **15** (2,13 g, 16,1 mmol) en DCM (30 ml) se añadió peryodinato de Dess-Martin (10,25 g, 24,2 mmol, 1,5 equiv) a TA con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a TA bajo N<sub>2</sub> y a continuación, se lavó consecutivamente con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y solución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con DCM (30 ml), después las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentró en vacío para producir el aldehído **16** (120 mg).

25 **Ejemplo 3. Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida (21).** El intermedio **21** se preparó como se describe en el Esquema VI siguiente. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

## Esquema VI: Síntesis del Intermedio 21.



**Síntesis de 4-amino-2-etoxi-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida (18).** Una suspensión de benzamida comercialmente disponible **17** (3,00 g, 7,1 mmol) en EtOH (75 ml) se purgó con N<sub>2</sub>, seguido de la adición de Pd/C (38 mg, 0,355 mmol, 0,05 equiv). La atmósfera de N<sub>2</sub> fue evacuada y reemplazada por H<sub>2</sub> y la mezcla resultante se agitó durante la noche. Debido a la conversión incompleta, se añadió Pd/C adicional (800 mg) al matraz y se continuó la agitación a TA en H<sub>2</sub> durante la noche. Después de este tiempo, debido a la conversión incompleta, se añadió ácido acético (6 ml) y se continuó con la agitación de la mezcla de reacción a 50 °C en H<sub>2</sub> durante la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el filtrado se concentró en vacío hasta dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en agua y a continuación se alcalinizó por la adición de NaOH al 10 %. El precipitado resultante se filtró, se lavó con H<sub>2</sub>O y a continuación se secó en vacío para dar el producto **18** (1,78 g).

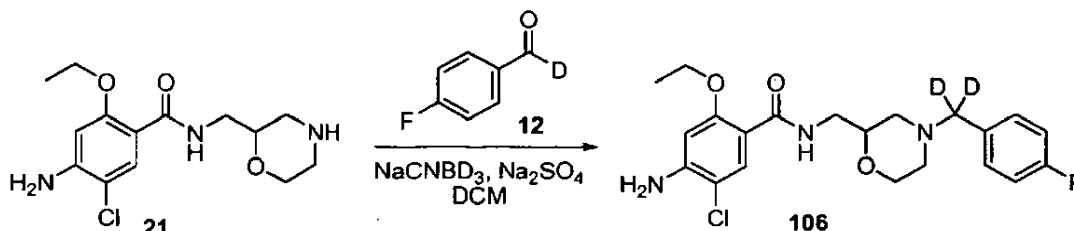
**Síntesis de 4-acetamido-N-((4-acetilmorfolin-2-il)metil)-2-etoxibenzamida (19).** A una solución de **18** (1,20 g, 4,3 mmol) en CH<sub>3</sub>OH (50 ml) y CHCl<sub>3</sub> (12,5 ml) se añadió anhídrido acético (0,897 ml, 9,5 mmol, 2,21 equiv) a TA con agitación. La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche después de lo cual se eliminó el disolvente en vacío y el residuo resultante se disolvió en CHCl<sub>3</sub>. La solución orgánica se lavó consecutivamente con NaOH al 10 %, agua, después con salmuera, después se concentró a presión reducida para dar **19** como un sólido blanco (1,78 g).

**Síntesis de 4-acetamido-N-((4-acetilmorfolin-2-il)metil)-5-cloro-2-etoxibenzamida (20).** Una solución de **19** (1,78 g, 4,9 mmol) y N-clorosuccinimida (0,687 g, 5,1 mmol, 1,05 equiv) en DMF (30 ml) se agitó durante 1 h a 70 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se trituró con H<sub>2</sub>O y los sólidos resultantes se separaron por filtración y se recrystalizaron en CH<sub>3</sub>OH para producir **20** (1,314 g).

**Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-(morfolin-2-ilmetil)benzamida (21).** Una suspensión de **20** (1,314 g, 3,3 mmol) en HCl al 10 % (25 ml) se agitó en condiciones de reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a 0 °C, y el precipitado resultante se recogió y se secó mediante filtración por succión para proporcionar la sal dihidrocloruro de **21** (481 mg). Antes de su uso, la sal de dihidrocloruro de **21** se disolvió en una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> con agitación, la mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío para dar la base libre **21**.

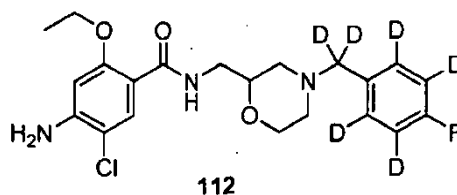
**Ejemplo 4.** Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-((4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil-d<sub>2</sub>) benzamida (**106**). El compuesto **106** se preparó como se indica en el Esquema VII siguiente. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.

## Esquema VII: Síntesis del Compuesto 106.



**Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-((4-(4-fluorobencil)morfolin-2-il)metil-d<sub>2</sub>)benzamida (106).** A una solución de **21** (0,326 g, 1,0 mmol) en DCM (30 ml) se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (para el secado), seguido por el aldehído **12** (0,156 g, 1,2 mmol, 1,2 equiv). La mezcla se agitó a TA en N<sub>2</sub> durante 30 minutos y seguidamente se añadió NaCNBD<sub>3</sub> (0,082 g, 1,2 mmol, 1,2 equiv) y la agitación se continuó durante la noche a TA. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se concentraron en vacío y el material bruto resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida automatizada (MeOH al 0-10 %/DCM) para producir un producto final puro **106** (52 mg). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,48 (t, J=7,0, 3H), 1,98 (t, J=10,7, 1H), 2,16 (td, J<sub>1</sub>=11,0, J<sub>2</sub>=3,0, 1H), 2,63 (d, J=11,5, 1H), 2,75 (d, J=11,3, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,85-3,88 (m, 1H), 4,07 (c, J=7,0, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 7,00 (t, J=8,5, 2H), 7,26 (parcialmente oscurecido por CHCl<sub>3</sub>, t, J=8,5, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,19-8,23 (m, 1H). **HPLC** (Método: columna C-18 en fase inversa de 150 mm - método del gradiente ACN 5-95 %; longitud de onda: 254 nm); tiempo de retención: 3,19 min. EM (M+H): 424,2.

**Ejemplo 5. Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-((4-(4-fluoro-2,3,5,6-d<sub>4</sub>-bencil)morfolin-2-il)metil-d<sub>2</sub>)benzamida (112).** El compuesto 112 se preparó de una manera similar a la descrita en el Esquema VII anterior. Los detalles de la síntesis se exponen a continuación.



**Síntesis de 4-amino-5-cloro-2-etoxi-N-((4-(4-fluorobencil-d<sub>4</sub>)morfolin-2-il)metil-d<sub>2</sub>)benzamida (112).** A una solución de **21** (0,230 g, 0,7 mmol) en DCM (20 ml) se añadió Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (para fines de secado) y aldehído **16** (0,114 g, 0,9 mmol, 1,2 equiv) con agitación a TA. La mezcla se agitó a TA en N<sub>2</sub> durante 30 min, a continuación se añadió NaCNBD<sub>3</sub> (0,058 g, 0,9 mmol, 1,2 equiv) y la agitación se continuó durante la noche a TA. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró en vacío. El material en bruto resultante se purificó por medio de cromatografía en columna ultrarrápida de fase inversa automatizada (0-100 % de ACN/H<sub>2</sub>O) para producir un producto final puro **112** (48 mg). **RMN de <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 1,49 (t, J=7,0, 3H), 1,98 (t, J=10,7, 1H), 2,16 (td, J<sub>1</sub>=11,3, J<sub>2</sub>=3,3, 1H), 2,63 (d, J=11,1, 1H), 2,75 (d, J=11,0, 1H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 3H), 3,85-3,90 (m, 1H), 4,07 (c, J=7,0, 2H), 4,32 (s, 2H), 6,26 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,20-8,23 (m, 1H). **HPLC** (Método: columna de C-18 de fase inversa de 150 mm - método del gradiente 5-95 % de ACN; longitud de onda: 254 nm); tiempo de retención: 2,99 min. EM (M+H): 428,1.

**Métodos y kits de diagnóstico**

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

De acuerdo con una realización, la divulgación proporciona un método de determinación de la concentración, en una solución o una muestra biológica, de mosaprida, que comprende las etapas de:

- a) añadir una concentración conocida de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I a la solución de la muestra biológica;
- b) someter la solución o muestra biológica a un dispositivo de medición que distingue mosaprida partir de un compuesto de Fórmula I o Fórmula A;
- c) calibrar el dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada del compuesto de Fórmula I con la concentración conocida del compuesto de Fórmula I o Fórmula A añadida a la muestra biológica o solución y

- d) medir la cantidad de mosaprida en la muestra biológica con el dispositivo de medición calibrado y
- e) determinar la concentración de mosaprida en la solución de muestra usando la correlación entre la cantidad detectada y la concentración obtenida para un compuesto de Fórmula I o Fórmula A.

5 Los dispositivos de medición que pueden distinguir mosaprida del correspondiente compuesto de Fórmula I o Fórmula A incluyen cualquier dispositivo de medición que pueda distinguir entre dos compuestos que difieren uno de otro en abundancia isotópica. Dispositivos de medición ilustrativos incluyen un espectrómetro de masas, espectrómetro de RMN o espectrómetro de IR.

10 En otra realización, se proporciona un método para determinar la cantidad de mosaprida en una solución o una muestra biológica, que comprende:

- a) añadir una cantidad conocida de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I a la solución o muestra biológica;
- 15 b) detectar al menos una señal para un compuesto de Fórmula A o Fórmula I y al menos una señal para mosaprida en un dispositivo de medición que es capaz de distinguir los dos compuestos;
- c) correlacionar la al menos una señal detectada para un compuesto de Fórmula A o Fórmula I con la cantidad conocida del compuesto de Fórmula A o Fórmula I añadido a la solución o a la muestra biológica y
- 20 d) determinar la cantidad de mosaprida en la solución o muestra biológica usando la correlación entre la al menos una señal detectada del compuesto de Fórmula A o Fórmula I y la cantidad añadida a la solución o muestra biológica de un compuesto de Fórmula A o Fórmula I.

25 En otra realización, la divulgación proporciona un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I o Fórmula A que comprende las etapas de poner en contacto el compuesto de Fórmula I o Fórmula A con una fuente de enzima de metabolización durante un período de tiempo y comparando la cantidad del compuesto de Fórmula I o Fórmula A con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I o Fórmula A, respectivamente, después del período de tiempo.

30 También se describe un método para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de Fórmula I o Fórmula A en un paciente después de la administración del compuesto de Fórmula I o Fórmula A. Este método comprende las etapas de obtener una muestra de suero, sangre, plasma, tejido, orina o las heces del paciente en un período de tiempo después de la administración del compuesto de Fórmula I o Fórmula A al paciente y comparando la cantidad del compuesto de Fórmula I o Fórmula A con los productos metabólicos del compuesto de Fórmula I o Fórmula A en la muestra de suero, sangre, plasma, tejido, orina o heces.

35 La presente divulgación también proporciona kits para su uso para tratar la gastritis crónica, incluyendo ardor de estómago, náuseas y vómitos, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el síndrome de vaciado GI o síndrome post-gastrectomía, estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y gastroparesia. Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o Fórmula A, o una sal, hidrato o solvato del mismo, en los que la composición farmacéutica está en un envase y (b) instrucciones que describen un método de uso de la composición farmacéutica para tratar la gastritis crónica, incluyendo ardor de estómago, náuseas y vómitos y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), el síndrome de vaciado GI o el síndrome post-gastrectomía, estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y gastroparesia.

45 El envase puede ser cualquier recipiente u otro aparato de sellado o sellable que puede contener la composición farmacéutica. Los ejemplos incluyen frascos, ampollas, frascos divididos o con separador multicámara, en el que cada división o cámara comprende una dosis única de la composición, un envase de aluminio dividido, en el que cada división comprende una dosis única de la composición, o un dispensador que dispensa dosis únicas de la composición. El envase puede estar en cualquier conformación o forma convencional como se conoce en la materia que está hecha de un material farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una caja de papel o cartón, un frasco de vidrio o una botella de plástico o un tarro, una bolsa resellable (por ej., para contener una "recarga" de comprimidos para la colocación en un envase diferente) o un envase blíster con dosis individuales para presionar del envase de acuerdo con un esquema terapéutico. El envase empleado puede depender de la forma farmacéutica exacta implicada, por ejemplo, una caja de cartón convencional no se utilizará generalmente para contener una suspensión líquida. Es factible que se puedan utilizar más de un envase juntos en un solo envase para comercializar una única forma farmacéutica. Por ej., los comprimidos pueden estar contenidos en una botella, la cual a su vez está contenida dentro de una caja. En una realización, el envase es un envase blíster.

60 Los kits de esta divulgación también pueden comprender un dispositivo para administrar o para 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 otro dispositivo de medición o de administración apropiado para la formulación de dosificación de la composición presente en el kit.

65



En cierta realización, los kits de la presente divulgación pueden comprender en un recipiente separado del envase una composición farmacéutica que comprende un segundo agente terapéutico, tal como uno de los enumerados anteriormente para su uso para la co-administración con un compuesto de esta divulgación.

## 5 Evaluación de la estabilidad metabólica

En la siguientes referencias se han descrito previamente determinados estudios de metabolismo hepático *in vitro*: Obach, R.S. Drug Metab Disp 1999, 27, p.1350; Houston, J.B. et al., Drug Metab Rev 1997, 29, p.891; Houston, J.B. Biochem Pharmacol 1994, 47, p.1469; Iwatsubo, T et al., Pharmacol Ther 1997, 73, p.147; y Lave, T. et al., Pharm Res 1997, 14, p.152.

*Ensayo microsomal*: La estabilidad metabólica de los compuestos de Fórmula A o Fórmula I se prueba utilizando incubaciones de microsomas de hígado combinadas. El análisis completo de CL-EM se realiza a continuación para detectar los principales metabolitos. Las muestras de los compuestos de ensayo, expuestas a microsomas hepáticos humanos combinados, se analizan mediante detección por HPLC-MS (o MS/MS). Para la determinación de la estabilidad metabólica, se usa el seguimiento de reacción múltiple (MRM) para medir la desaparición de los compuestos de ensayo. Para la detección de metabolitos, se utilizan barridos completos Q1 como barridos de reconocimiento para detectar los metabolitos principales.

*Procedimientos experimentales*: Se obtienen microsomas hepáticos humanos de una fuente comercial (por ej., Absorption Systems L.P. (Exton, PA)). Las mezclas de incubación se preparan de la siguiente manera:

### Composición de la mezcla de reacción

Microsomas de hígado	1,0 mg/ml
NADPH	1 mM
Fosfato de potasio, pH 7,4	100 mM
Cloruro de magnesio	10 mM
Compuesto de ensayo	1 $\mu$ M

*Incubación de los compuestos de ensayo con microsomas hepáticos*: Se prepara la mezcla de reacción, menos los cofactores. 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. Se prepara otra alícuota de la mezcla de reacción 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 1  $\mu$ M. Una parte alícuota de la mezcla de reacción se prepara como un control en blanco, mediante la adición de sólo disolvente orgánico (sin compuesto de ensayo añadido). La reacción se inició mediante la adición de cofactores (no añadidos a los controles negativos) y después se incubó en un baño de agua con agitación a 37 °C. Se extraen alícuotas (200  $\mu$ l) por triplicado en múltiples puntos temporales (por ej., 0, 15, 30, 60 y 120 minutos) y se combina con 800  $\mu$ l de acetonitrilo/dH<sub>2</sub>O 50/50 enfriado con hielo para terminar la reacción. Los controles positivos, la testosterona y el propranolol, así como mosaprida, se ensayan cada uno de manera simultánea con los compuestos de ensayo en reacciones separadas.

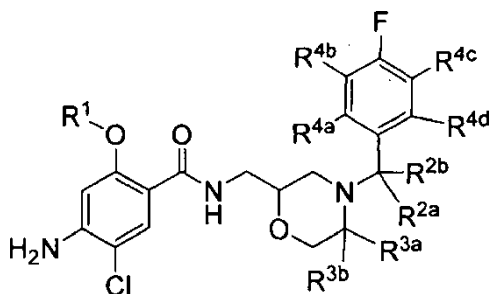
Todas las muestras se analizaron mediante LC-MS (o MS/MS). Se utiliza un método LC-MRM-MS/MS para la estabilidad metabólica. Se realizan métodos LC-MS de barrido completo Q1 en la matriz en blanco y las muestras de incubación del compuesto de ensayo. Las exploraciones Q1 sirven como registros de reconocimiento para identificar cualquier pico único de la muestra que pudiera representar los posibles metabolitos. Las masas de estos posibles metabolitos pueden determinarse a partir de las exploraciones Q1.

Sin más descripción, se cree que un experto en la materia puede, usando la divulgación precedente y los ejemplos ilustrativos, realizar y utilizar los compuestos de la presente divulgación y practicar los métodos reivindicados. Se debe entender que la discusión y los ejemplos precedentes presentan meramente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas. Será evidente para los expertos en la materia que se pueden hacer diversas modificaciones y equivalentes sin apartarse del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

50

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula A



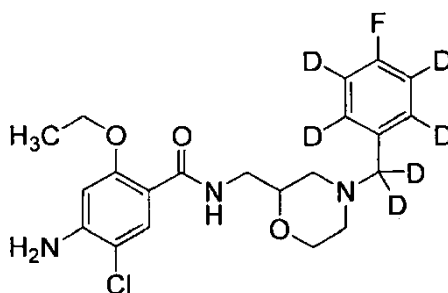
5

o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

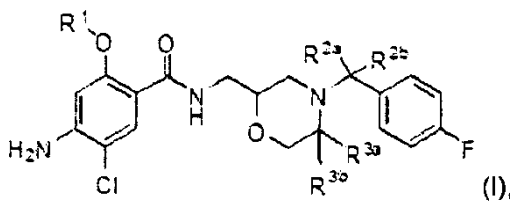
10  $R^1$  se selecciona de  $-CH_2CH_3-$ ,  $-CH_2CD_3-$ ,  $-CD_2CH_3$  y  $-CD_2CD_3$ ;  
 cada  $R^2$  es el mismo y se selecciona de H y D;  
 cada  $R^3$  es el mismo y se selecciona de H y D y  
 cada  $R^4$  es deuterio.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:

15



3. Un compuesto de Fórmula I:



20

o una sal, un hidrato o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

25  $R^1$  se selecciona de  $-CH_2CH_3-$ ,  $-CH_2CD_3-$ ,  $-CD_2CH_3$  y  $-CD_2CD_3$ ;  
 $R^{2a}$  y  $R^{2b}$  son simultáneamente D y  
 cada  $R^3$  es el mismo y se selecciona de H y D.

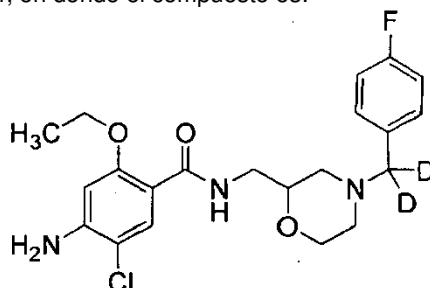
4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que cada  $R^4$  es hidrógeno y en donde el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos indicados en la tabla siguiente:

30

Comp.	$R^1$	$R^{2a}$	$R^{2b}$	$R^{3a}$	$R^{3b}$
100	$CD_2CH_3$	D	D	H	H
101	$CD_2CD_3$	D	D	H	H
104	$CD_2CH_3$	D	D	D	D
105	$CD_2CD_3$	D	D	D	D
106	$CH_2CH_3$	D	D	H	H

107	CH <sub>2</sub> CD <sub>3</sub>	D	D	H	H
110	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	D	D	D	D
111	CH <sub>2</sub> CD <sub>3</sub>	D	D	D	D

5. El compuesto de la reivindicación 4, en donde el compuesto es:



- 5 6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que cada átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.
7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo aceptable.
- 10 8. La composición de acuerdo con la reivindicación 7, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico.
- 15 9. La composición de acuerdo con la reivindicación 8, en la que el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno seleccionados entre gastritis crónica, acidez estomacal, náuseas y vómitos, síndrome de vaciado GI o síndrome post-gastrectomía, úlcera duodenal, úlcera gástrica, ERGE poco sensible, esofagitis erosiva, enfermedad gastrointestinal hipersecretora patológica, síndrome de Zollinger Ellison, trastorno esofágico, dispepsia ácida, estreñimiento inducido por enfermedad de Parkinson, diabetes mellitus tipo 2 y gastroparesia.
- 20 10. La composición de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista H<sub>2</sub>, un anti-flatulento y pancreatina.
- 25 11. La composición de acuerdo con la reivindicación 10, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de pantoprazol, rabeprazol, omeprazol, famotidina, metilpolisiloxano, simeticona y pancreatina.
- 30 12. La composición de la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados entre síndrome de vaciado GI o síndrome post-gastrectomía, estreñimiento en pacientes con enfermedad de Parkinson, gastroparesia y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, gastritis crónica, acidez estomacal, náuseas y vómitos y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- 35 13. La composición de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la enfermedad o el trastorno se seleccionan de gastritis crónica, acidez estomacal, náuseas y vómitos y enfermedad por reflujo gastroesofágico.
- 40 14. La composición de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la composición es para uso en combinación con un segundo agente terapéutico.
15. La composición de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la enfermedad o el trastorno son un trastorno gastrointestinal y el segundo agente terapéutico se selecciona de un inhibidor de la bomba de protones, un antagonista H<sub>2</sub>, un anti-flatulento y pancreatina.
16. La composición de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el segundo agente terapéutico se selecciona de pantoprazol, rabeprazol, omeprazol, famotidina, metilpolisiloxano, simeticona y pancreatina.