

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 401**

51 Int. Cl.:

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

A61P 13/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2010 E 10814504 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015 EP 2473053**

54 Título: **Derivados sustituidos de xantina**

30 Prioridad:

02.09.2009 US 239342 P

01.09.2010 US 873991

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

05.08.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**TUNG, ROGER D.;
LIU, JULIE F. y
HARBESON, SCOTT L.**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 542 401 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

Derivados sustituidos de xantina

5 Solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente de Estados Unidos número 12/873.991, presentada el 1 de septiembre de 2010 y la solicitud provisional de Estados Unidos número 61/239.342, presentada el 2 de septiembre de 2009.

10

Antecedentes de la invención

Muchas medicinas actuales padecen malas propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) que evitan su uso más amplio. Las malas propiedades ADME también son una razón principal del fracaso de candidatos de fármaco en ensayos clínicos. Aunque las tecnologías de formulación y las estrategias de profármacos pueden emplearse en algunos casos para mejorar ciertas propiedades ADME, estos enfoques no han logrado superar los problemas ADME inherentes que existen para muchos fármacos y candidatos de fármaco. Un problema inherente es el rápido metabolismo que causa que varios fármacos, que por lo demás serían altamente eficaces en el tratamiento de una enfermedad, se eliminan demasiado rápidamente del organismo. Una posible solución a la rápida eliminación de fármacos es dosificación frecuente o elevada para obtener un nivel plasmático suficientemente alto de fármaco. Esto introduce, sin embargo, varios problemas potenciales de tratamiento, tales como mal cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación, efectos secundarios que se convierten en más agudos con dosis mayores, y costes aumentados del tratamiento.

En algunos casos seleccionados, se co-administrará un inhibidor metabólico con un fármaco importante que se elimina rápidamente. Dicho es el caso con la clase de fármacos inhibidores de proteasa que se usan para tratar la infección por VIH. Estos fármacos se co-dosifican típicamente con ritonavir, un inhibidor de la enzima CYP3A4 de citocromo P450, la enzima responsable de su metabolismo. El propio ritonavir tiene efectos secundarios y aumenta la cantidad de pastillas para pacientes de VIH que deben tomar ya una combinación de diferentes fármacos. Asimismo, el dextrometorfano que experimenta rápido metabolismo por CYP2D6 se está ensayando en combinación con el inhibidor de CYP2D6 quidina para el tratamiento de enfermedad pseudobulbar.

En general, la combinación de fármacos con inhibidores del citocromo P450 no es una estrategia satisfactoria para disminuir la eliminación de fármacos. La eliminación de una actividad enzimática CYP puede afectar al metabolismo y eliminación de otros fármacos metabolizados por la misma enzima. Esta puede causar que esos otros fármacos se acumulen en el organismo hasta niveles tóxicos.

Una estrategia potencialmente atractiva, si funciona, para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es modificación con deuterio. En este enfoque, se intenta ralentizar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco reemplazando uno o más átomos de hidrogeno con átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo de hidrogeno seguro, estable y no radiactivo. El deuterio forma enlaces más fuertes con carbono que lo hace el hidrógeno. En casos seleccionados, la fuerza de enlace aumentada conferida por deuterio puede impactar positivamente sobre las propiedades ADME de un fármaco, creando el potencial de eficacia, seguridad y tolerabilidad mejoradas del fármaco. Al mismo tiempo, como el tamaño y forma de deuterio son esencialmente idénticos al hidrogeno, no se esperaría que el reemplazo de hidrogeno por deuterio afecte a la potencia y selectividad química del fármaco en comparación con la entidad química original que contiene sólo hidrogeno.

En los últimos 35 años, se ha informado de los efectos de sustitución con deuterio sobre la tasa del metabolismo para un porcentaje muy pequeño de fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI et al, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91; Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40 ("Foster"); Kushner, DJ et al, Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88; Fisher, MB et al, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos la deuteración causaba eliminación metabólica disminuida *in vivo*. Para otros, no había cambios en el metabolismo. Otros adicionales demostraron eliminación metabólica disminuida. La variabilidad en los efectos del deuterio también ha conducido a los expertos a cuestionarse o desestimar la modificación con deuterio como una estrategia viable para el diseño de fármacos para la inhibición de metabolismo adverso. (Véase, Foster en pág. 35 y Fisher en pág. 101).

Los efectos de la modificación con deuterio sobre las propiedades metabólicas de un fármaco no son predecibles incluso cuando se incorporan átomos de deuterio en sitios conocidos de metabolismo. Solamente preparando realmente y ensayado un fármaco deuterado, se puede determinar si diferirá y el modo en que lo hará la tasa de metabolismo de la de su equivalente no deuterado. Muchos fármacos tienen múltiples sitios donde es posible el metabolismo. El sitio o sitios donde se requiere sustitución con deuterio y el grado de deuteración necesaria para observar un efecto sobre el metabolismo, si lo hay, será diferente para cada fármaco.

65

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a nuevos compuestos que son derivados sustituidos de xantina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, esta invención se refiere a nuevos derivados sustituidos de xantina que están estructuralmente relacionados con pentoxifilina. Esta invención también proporciona composiciones que comprenden uno o más compuestos de esta invención y un vehículo y los compuestos descritos y composiciones para su uso en métodos para tratar enfermedades y afecciones para las que son beneficiosos pentoxifilina y compuestos relacionados. *Biochemical Pharmacology*, 2007, 74, 639-646 describe metabolitos de pentoxifilina.

Breve descripción de los dibujos

Las FIG. 1A y 1 B representan los niveles séricos de un compuesto descrito en este documento, pentoxifilina y algunos de sus metabolitos respectivos en cuatro perros individuales después de administración oral de una combinación de pentoxifilina y ese compuesto de esta invención. La FIG. 2 representa el curso de tiempo de la producción de los metabolitos específicos medidos en la FIG. 3 después de incubación de diversos compuestos descritos en este documento, pentoxifilina, (S)-M1 y (R)-M1 con sangre completa de rata. La FIG. 3 representa la cantidad relativa de metabolitos específicos producidos después de incubación de diversos compuestos descritos en este documento, pentoxifilina, (S)-M1 y (R)-M1 con sangre completa de rata. La FIG. 4 representa el curso de tiempo de la producción de los metabolitos específicos medidos en la FIG. 5 después de incubación de diversos compuestos descritos en este documento, pentoxifilina, (S)-M1 y (R)-M1 con microsomas hepáticos humanos. La FIG. 5 representa la cantidad relativa de metabolitos específicos producidos después de incubación de diversos compuestos descritos en este documento, pentoxifilina, (S)-M1 y (R)-M1 con microsomas hepáticos humanos.

Descripción detallada de la invención

Los términos "mejorar" y "tratar" se usan de forma intercambiable e incluyen tratamiento tanto terapéutico como profiláctico. Ambos términos significan disminuir, suprimir, atenuar, reducir, detener o estabilizar el desarrollo o progreso de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno delineado en este documento), atenuando la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

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

Se reconocerá que sucede alguna variación de abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por tanto, una preparación de pentoxifilina contendrá de forma inherente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno y carbono estables abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de esta invención. Véase, por ejemplo, Wada E et al., *Seikagaku*, 1994, 66: 15; Gannes LZ et al., *Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol*, 1998, 119: 725. En un compuesto de esta invención, cuando se designa una posición particular 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 del 0,015%. Una posición designada como que tiene deuterio típicamente tiene un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio) en cada átomo designado como deuterio en dicho compuesto.

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" como se usa en este documento significa la proporción entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo específico.

Un compuesto de esta invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 5000 (75% de deuterio), de al menos 5500 (82,5% de incorporación de deuterio), de al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), de al menos 6333,3 (95% de incorporación de deuterio), de al menos 6466,7 (97% de incorporación de deuterio), de al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o de al menos 6633,3 (99,5% de incorporación de deuterio).

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 indique otra cosa, cuando una porción se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Además, a menos que se indique otra cosa, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 5000 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es un 0,015 % (es decir, al menos una incorporación al 75 % de deuterio).

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

65

El término "compuesto", al hacer referencia a un compuesto de esta invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, será evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, también contendrá menos cantidad de isotopólogos que tiene átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá que varios factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficacia de la incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se ha expuesto anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en su totalidad será menor del 49,9 % del compuesto.

La invención también proporciona sales de los compuestos de la invención. Se forma una sal de un compuesto de esta invención 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. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un componente, es decir, dentro del alcance del criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin demasiada toxicidad, respuesta alérgica y similares, y están acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, pueda proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta invención. 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 receptor.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como sulfuro 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. Por lo tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butina-1,4-dioato, hexina-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de 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.

La invención también incluye solvatos e hidratos del compuesto de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "hidrato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un compuesto que incluye adicionalmente una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente, tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unida mediante fuerzas intermoleculares no covalentes.

Se entiende que el átomo de carbono que lleva los sustituyentes H y OH en el compuesto 121(S) es quiral (ya que H es diferente de OH). Los compuestos quirales de la presente invención están presentes en forma de los estereoisómeros individuales respectivos que están sustancialmente libres de otro posible estereoisómero. La expresión "sustancialmente libre de otros estereoisómeros", como se usa en el presente documento, se refiere a que están presentes menos del 25 % de otros estereoisómeros, preferiblemente menos del 10 % de otros estereoisómeros, más preferiblemente menos del 5 % de otros estereoisómeros y mucho más preferiblemente menos del 2 % de otros estereoisómeros, o menos del "X" % de otros estereoisómeros (en la que X es un número entre 0 y 100, inclusive). Se conocen bien en la técnica métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado y pueden aplicarse como practicables para compuestos finales o para un material de partida o intermedios.

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

La expresión "compuestos estables", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen la estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantengan la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente como para que sea útil para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo,

formulación en productos terapéuticos, intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratar una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

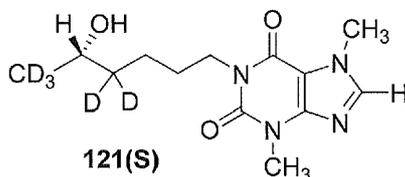
5 "D" se refiere a deuterio. "Estereoisómero" se refiere tanto a enantiómeros como diastereómeros. Cada uno de "terc", "t" y "t-" se refiere a terciario. "US" se refiere a Estados Unidos.

La expresión "opcionalmente sustituido con deuterio" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el resto o compuesto al que se hace referencia pueden reemplazarse por un número correspondiente de átomos de deuterio.

10 A lo largo de toda esta memoria descriptiva, una variable puede referirse a generalmente (por ejemplo, "cada R") o puede referirse a específicamente (por ejemplo, R¹, R², etc.). A menos que se indique otra cosa, cuando una variable se refiere a generalmente, esto pretende incluir todas las realizaciones específicas de esta variable particular.

15 Compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona en un aspecto del siguiente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



20 En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones que se han expuesto anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

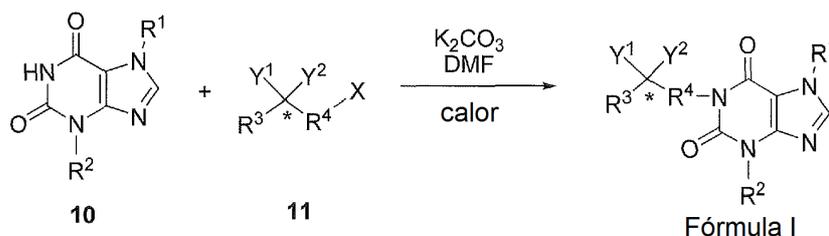
25 La síntesis de los compuestos de esta invención puede conseguirse por los expertos químicos sintéticos. Se desvelan procedimientos e intermedios relevantes, por ejemplo en Sidzhakova, D y col., Farmatsiya, (Sofia, Bulgaria) 1988, 38(4): 1-5; Davis, PJ y col., Xenobiotica, 1985, 15(12): 1001-10; Akgun, H y col., J Pharm Sci, 2001, 26(2): 67-71; Publicación de Patente Alemana DE 274334; Patentes Checas N° CS 237719, CS201558; publicación de patente PCT WO9531450; y en las publicaciones de Patente Japonesas N° JP58150594, JP58134092, JP58038284, JP57200391, JP57098284, JP57085387, JP57062278, JP57080385, JP57056481, JP57024385, JP57011981, JP57024386, JP57024382, JP56077279, JP56032477, JP56007785, JP56010188, JP56010187, JP55122779 y JP55076876.

35 Dichos métodos pueden realizarse utilizando los reactivos deuterados correspondientes y opcionalmente, que contienen otro isótopo y/o intermedios para sintetizar los compuestos definidos en el presente documento, o invocando protocolos sintéticos convencionales conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

40 Síntesis ejemplar

Se representan métodos para sintetizar los compuestos de la invención en los siguientes esquemas.

Esquema 1A. Síntesis del Compuesto 121(S) de Fórmula I

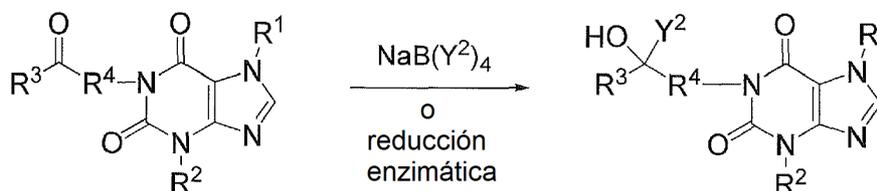


45 En los Esquemas 1A y 1B, R¹ es CH₃, R² es CH₃, Y² es hidrógeno, R³ es CD₃, R⁴ es [†]CD₂(CH₂)₃ (en la que [†] representa la porción del resto R⁴ unida a C(Y¹)(Y²)), e Y¹ es OH.

50 Como se representa en el Esquema 1A, el compuesto deuterado 10 se alquila con el intermedio deuterado 11 (en el que X es cloruro, bromuro o yoduro) en presencia de carbonato potásico para proporcionar los compuestos de

Fórmula I. Como alternativa, puede emplearse hidróxido sódico en metanol acuoso para proporcionar los compuestos de Fórmula I de acuerdo con los métodos de la Patente de Estados Unidos 4289776.

Esquema 1B. Preparación de los Compuestos en los que $Y^1 = OH$ de los Compuestos de Fórmula II



Fórmula II

5 Como se representa en el Esquema 1 B, los compuestos de Fórmula II pueden usarse para preparar compuestos en los que Y^1 es OH. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula II se reducen con borohidruro sódico o borodeuterido sódico (disponible en el mercado en 99 % atómico de D) de acuerdo con el método general de la publicación de Patente Europea 0330031 para formar compuestos en los que Y^1 es OH e Y^2 es hidrógeno. Los productos de alcohol enantiomérico pueden separarse, por ejemplo, a través del método de Nicklasson, M y col., Chirality, 2002, 14(8): 643-652. En un método alternativo, la reducción enzimática proporciona un producto de alcohol enriquecido enantioméricamente usando los métodos desvelados en Pekala, E y col., Acta Poloniae Pharmaceutica, 2007, 64(2): 109-113, o en Pekala, E y col., Biotech J, 2007, 2(4): 492-496.

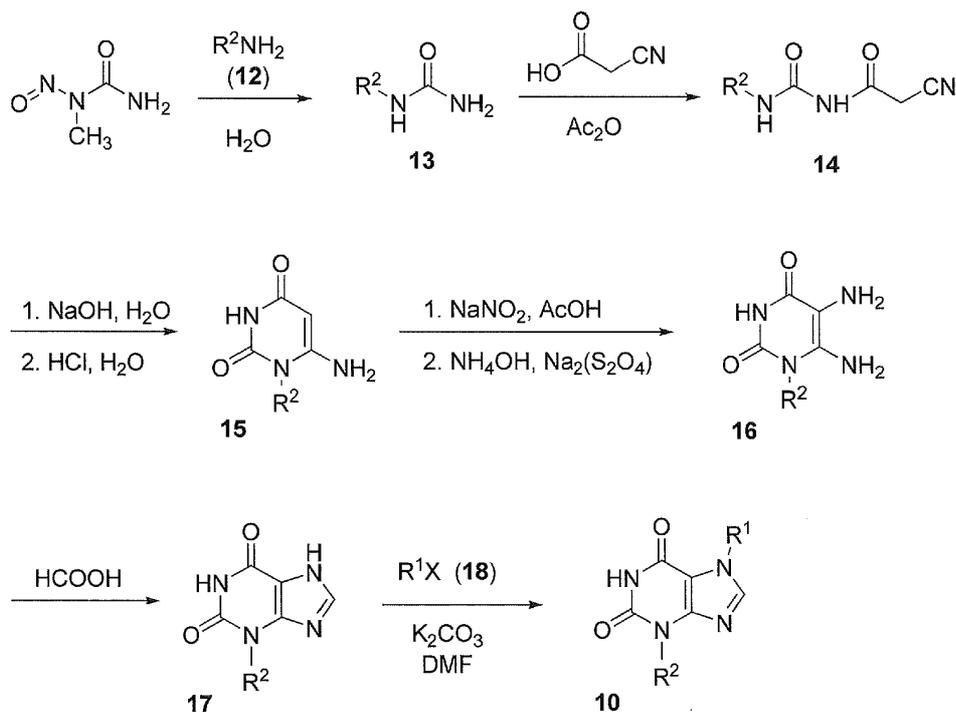
15 La preparación estereoselectiva de compuestos en los que $C(Y^1)(Y^2)$ es $C(H)OH$ a partir de compuestos correspondientes en los que $C(Y^1)(Y^2)$ es $C=O$ puede realizarse en presencia de una cetorreductasa o carbonil reductasa. Los compuestos de la invención en los que $C(Y^1)(Y^2)$ es $C(H)OH$ pueden prepararse estereoselectivamente a partir de los compuestos correspondientes en los que $C(Y^1)(Y^2)$ es $C=O$ mediante tratamiento con una fuente de hidruro en presencia de una cetorreductasa o carbonil reductasa a un pH apropiado con un exceso enantiomérico de al menos el 80 %. La cetorreductasa o carbonil reductasa que favorece la formación de un compuesto en el que la estereoquímica en $C(H)OH$ o el grupo es (S) puede ser, por ejemplo, uno cualquiera de ALMAC Carbonil Reductasas CRED A131, CRED A801, CRED A901, CRED A251 o CRED A271 (cada uno disponible en el mercado de ALMAC Group Ltd, Craigavon, Inglaterra), uno cualquiera de CODEXIS Cetorreductasas KRED-119, KRED-137, KRED-148, KRED-169, KRED-174, KRED-NADH 101, KRED-NADH 102, KRED-NADH112, o KRED-NADH 126 (cada uno disponible en el mercado de Codexis Inc., Redwood City, CA), o SYNCORE Cetorreductasas ES-KRED-121, ES-KRED-128, ES-KRED-130, ES-KRED-142, ES-KRED-175, ES-KRED-169 o ES-KRED-171 (cada uno disponible en el mercado de Syncore Labs, Shanghai, China). En un aspecto, la enzima se selecciona entre CRED A131, CRED A251, KRED-NADH 101, KRED-NADH 102, KRED-NADH 112, KRED-NADH 126, ES-KRED-121, ES-KRED-128, ES-KRED-130, ES-KRED-142, ES-KRED-169 o ES-KRED-171. En un aspecto más específico, la enzima se selecciona entre CRED A131, CRED A251 y KRED-NADH 101.

La cantidad de cetorreductasa o carbonil reductasa usada en la reacción varía del 0,05 % en peso al 10 % en peso como un porcentaje del peso del sustrato, tal como del 0,5 % en peso al 5 % en peso. En una realización, la cantidad de enzima está entre el 1,0 % en peso y el 2,0 % en peso. En un aspecto más específico, la cantidad de enzima es aproximadamente el 1,0 % en peso. La fuente de hidruro es un compuesto o mezcla que es capaz de proporcionar un anión de hidruro o un sintón de un anión de hidruro. La fuente de deuterido es un compuesto o mezcla que es capaz de proporcionar un anión de deuterido o un sintón de un anión de deuterido. Una fuente de hidruro o deuterido comprende un sistema de regeneración de co-factor y opcionalmente, de co-factor catalítico. Un co-factor catalítico usado con la cetona reductasa o carbonil reductasa en el proceso de esta invención se selecciona entre NAD, NADP, NADH, NADPH, NAD^2H y $NADP^2H$. La selección de un co-factor puede basarse en (a) la presencia o ausencia de un sistema de regeneración de co-factor; (b) el requisito de un hidruro frente a una fuente de deuterido; y (c) un pH apropiado para realizar el método de acuerdo con la presente invención se refiere a condiciones de tampón que mantienen el pH entre 6,0 y 7,5 durante toda la reacción. En una realización, el pH de la reacción se mantuvo entre 6,5 y 7,3. En otra realización, el pH de la reacción se mantuvo entre 6,0 y 7,0. Típicamente se usa una adición gota a gota de KOH para mantener el pH deseado ya que la reacción enzimática genera ácido. En un aspecto, el pH de la reacción se mantiene entre 6,90 y 7,05. El proceso puede realizarse a una temperatura de aproximadamente 20 °C a 37 °C. En un aspecto de esta realización, la temperatura es de aproximadamente 29 °C a 32 °C. El proceso puede realizarse durante un periodo de tiempo de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 24 horas. En una realización, el periodo de tiempo es de aproximadamente 24 horas a aproximadamente 40 horas. En una realización, el periodo de tiempo es de aproximadamente 40 horas a aproximadamente 72 horas. En una realización, el periodo de tiempo es un periodo de tiempo suficiente para menos de aproximadamente el 5 % de la cantidad inicial del compuesto que estará presente en el que $C(Y^1)(Y^2)$ es $C=O$.

Síntesis del Compuesto 10

Con respecto al Esquema 1A, se conocen compuestos que pueden usarse como el compuesto 10 para preparar los compuestos de Fórmula I y incluyen, pero sin limitación, los siguientes: teobromo (en el que R¹ y R² son CH₃) que está disponible en el mercado. Se conocen todos los isotopólogos de 10 en los que: (a) R¹ es -CD₃ y R² es -CH₃; (b) R¹ es -CH₃ y R² es -CD₃; y (c) R¹ y R² son -CD₃. Véase Benchekroun, Y y col., J Chromatogr B, 1977, 688: 245; Ribon, B y col., Coll INSERM, 1988, 164: 268; y Horning, MG y col., Proc Int Conf Stable Isot 2nd, 1976, 41-54.

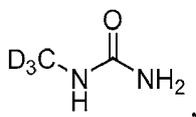
Esquema 2. Síntesis del Compuesto 10



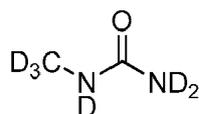
Se representa una síntesis del compuesto 10 en el Esquema 2 (en el que R¹ es CH₃ y R² es CH₃) partiendo de N-nitroso-N-metilurea disponible en el mercado. El tratamiento con la amina deuterada apropiadamente 12 en agua proporciona la N-alkilurea 13 siguiendo los métodos de Boivin, JL y col., Canadian Journal of Chemistry, 1951, 29: 478-81. La urea 13 puede tratarse con ácido 2-cianoacético y anhídrido acético para proporcionar el derivado de cianoacetamida 14, que se trata en primer lugar con NaOH acuoso y después con HCl acuoso para proporcionar la pirimidinadiona ciclada 15 de acuerdo con los métodos de Dubey, PK y col., Indian Journal of Heterocyclic Chemistry, 2005, 14(4): 301-306. Como alternativa, la cianoacetamida 14 puede tratarse con cloruro de trimetilsililo y hexametildisilazano para proporcionar el producto ciclado 15 a través de los métodos de Fulle, F y col., Heterocycles, 2000, 53(2): 347-352.

Siguiendo los métodos de Merlos, M y col., European Journal of Medicinal Chemistry, 1990, 25(8): 653-8, el tratamiento de pirimidinadiona 15 con nitrito sódico en ácido acético, y después mediante hidróxido de amonio y ditionita sódica, produce el compuesto 16, que se trata con ácido fórmico para proporcionar el derivado de purina 17. Siguiendo los métodos desvelados por Rybar, A y col., en la solicitud de patente Checa CS 263595B1, la alquilación de 17 con el electrófilo deuterado apropiadamente 18 (X es cloro, bromo o yodo) en presencia de carbonato potásico y opcionalmente en presencia de aditivos, tales como NaBr, KBr, NaI, KI o yodo, proporciona el compuesto 10.

Con respecto al Esquema 2, los reactivos de amina deuterada útiles 12 incluyen, pero sin limitación, compuestos disponibles en el mercado, tales como n-propil-d₇-amina, o compuestos conocidos, tales como 1-propan-1,1-d₂-amina (Moritz, F y col., Organic Mass Spectrometry, 1993, 28(3): 207-15). Los reactivos de urea deuterada útiles 13 pueden incluir, pero sin limitación, compuestos disponibles en el mercado, tal como N-metil-d₃-urea



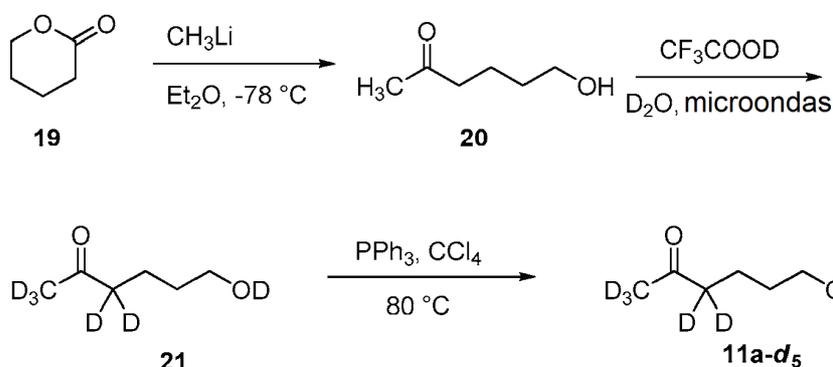
o metilurea-d₆



Los electrófilos deuterados útiles 18 pueden incluir, pero sin limitación, compuestos disponibles en el mercado, tales como yodometano-d₃, o bromometano-d₃, o 1-bromopropano-d₇, o 1-bromopropano-1,1-d₂, o compuestos conocidos, tales como (clorometoxi-d₂)-etano (Williams, AG, WO 2002059070A1), o bromometoximatano-d₂ (Van der Veken, BJ y col., Journal of Raman Spectroscopy, 1992, 23(4): 205-23, o (bromometoxi-d₂)-metano-d₃ (Van der Veken, BJ y col., Journal of Raman Spectroscopy, 1992, 23(4): 205-23. Los intermedios deuterados disponibles en el mercado 12, 13 y 18 que se han mencionado anteriormente están disponibles teniendo una pureza isotópica de al menos un 98 % atómico de D.

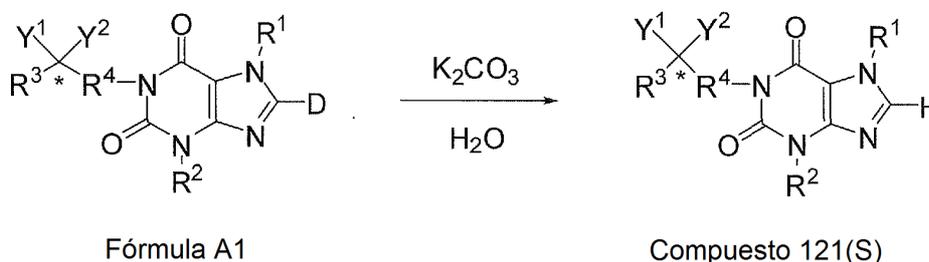
Síntesis del Intermedio 11a-d₅ (véase el Esquema 1A)

Esquema 3. Síntesis del Intermedio 11a-d₅



Se representa un enfoque para la preparación del compuesto 11a-d₅ (véase el Esquema 1A) (en el que R³ es CD₃; R⁴ es [†]-CD₂(CH₂)₃-, e Y¹ e Y² se toman juntos para formar =O), en el Esquema 3. Por lo tanto, a la delta-valerolactona 19 disponible en el mercado se le añade metil litio de acuerdo con el procedimiento de Zhang, Q y col., Tetrahedron, 2006, 62(50): 11627-11634 para proporcionar la cetona 20. El tratamiento de 20 con TFA-d₁ (99 % atómico de D) en D₂O (99 % atómico de D) en condiciones de microondas proporciona la cetona deuterada 21 de acuerdo con el método general de Fodor-Csorba K, Tet Lett, 2002, 43: 3789-3792. El resto de alcohol en 21 se convierte en el cloruro tras el tratamiento con trifetilfosfina y tetracloruro de carbono para producir cloruro 11a-d₅ siguiendo los procedimientos generales de Clement, J-L, Org Biomol Chem, 2003, 1: 1591-1597.

Esquema 12b. Síntesis Alternativa del Compuesto 121(S)



Se representa una síntesis alternativa del compuesto 121(S) en el Esquema 12b. Por lo tanto, los compuestos de Fórmula general A1 se tratan con carbonato potásico en agua para realizar un intercambio de deuterio-hidrógeno, que proporciona el compuesto 121(S). En el método del Esquema 12b, R¹ y R² son ambos CH₃, R³ es CD₃, R⁴ es [†]-CD₂(CH₂)₃ (en la que [†] representa la porción del resto R⁴ unida a C(Y¹)(Y²)), Y¹ es OH e Y² es hidrógeno.

Pueden usarse varios intermedios novedosos para preparar el compuesto 121(S).

Los enfoques y compuestos específicos que se han mostrado anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que se definen proporcionalmente por la presente con las definiciones de los grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición

correspondiente en las fórmulas de compuestos en el presente documento, ya se identifiquen o no por el mismo nombre de variable (es decir, R¹, R², etc.). La adecuabilidad 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 en la técnica. Los métodos adicionales de sintetización de compuestos de esta invención y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de las rutas no mostradas explícitamente en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos expertos en la técnica. Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) útiles en la sintetización de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene TW y col., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser L y col., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

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

Composiciones

La invención también proporciona composiciones libres de pirógeno que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención o sales farmacéuticamente aceptables del mismo; y un vehículo aceptable. Preferiblemente, una composición de esta invención se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"), donde el vehículo es un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo o vehículos son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en una cantidad usada en el medicamento.

Los medios, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, aunque sin limitación, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina sérica humana, sustancias tamponantes tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrodos, tales como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, celulosa microcristalina, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliácridatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y lanolina.

Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas puede potenciarse por métodos bien conocidos en la técnica. 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 para potenciar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención opcionalmente formulada con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase, la patente de Estados Unidos 7.014.866; y las publicaciones de patente de Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de esta 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 este documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma monodosis, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse por cualquier método bien conocido en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Filadelfia, PA (17ª ed. 1985).

Dichos métodos preparativos incluyen la etapa de poner en asociación con la molécula a administrar ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de forma uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si fuera necesario, conformando el producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades concretas tales como capsulas, sobres, o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; empaquetadas en liposomas, o como un bolo, etc. Las cápsulas blandas de gelatina pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la tasa de absorción del compuesto.

En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden típicamente agentes de lubricación, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz en polvo.
 5 Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsión y suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen grajeas que comprenden los ingredientes en una base aromatizada, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente
 10 activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica.

Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección acuosas y no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que
 15 pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en una condición secada por congelación (liofilizadas) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones de inyección improvisadas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dichas soluciones de inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica que usan agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o
 20 disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente naturales, 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 alcohólico de cadena larga.

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

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

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación tópica de forma tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, polietilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera de emulsión y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, ceras de cetil ésteres, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico, y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse de forma tópica al tracto intestinal inferior por formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. Los parches transdérmicos de vía tópica y la administración iontoforética también se incluyen en esta invención.

La aplicación de los presentes agentes terapéuticos puede ser local, como para administrarse al sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las presentes composiciones en el sitio de interés, tal como inyección, uso de catéteres, trocares, proyectiles, gel pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

Por tanto, de acuerdo con otra realización más, 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 son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las patentes de Estados Unidos 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilen vinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse también opcionalmente por un acabado adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos tienen que incluirse dentro de la definición de medio, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, del modo en que esos términos se usan en este documento.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para recubrir un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los especialistas en la técnica que el recubrimiento del dispositivo sucederá antes de su implante en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un método para impregnar un dispositivo implantable de liberación de fármaco que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de esta invención. Los dispositivos implantables de liberación de fármaco incluyen, aunque sin limitación, cápsulas o balas de polímero biodegradable, cápsulas no degradables, de polímero difundible y obleas de polímero biodegradable.

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

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo implantable de liberación de fármaco impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto se libera desde dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido es accesible a causa de su retirada desde el paciente, dicho órgano o tejido puede bañarse en un medio que contiene una composición de esta invención, puede aplicarse como pintura una composición de esta invención sobre el órgano, o puede aplicarse una composición de esta invención de cualquier otro modo conveniente. En otra realización, el compuesto de la invención comprende entre el 28 y el 68% (p/p) de la composición. En esta realización, el estearato de magnesio y la celulosa microcristalina comprenden aproximadamente el 2% (p/p) de la composición.

En otra realización, una composición de esta invención comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre cualquier compuesto o agente terapéutico conocido por tener o mostrar propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que pentoxifilina. Dichos agentes incluyen aquellos indicados como útiles en combinación con pentoxifilina, incluyendo aunque sin limitación, los descritos en los documentos WO 1997019686, EP 0640342, WO 2003013568, WO 2001032156, WO 2006035418, y WO 1996005838.

Preferiblemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección seleccionada entre enfermedad vascular obstructiva periférica; glomerulonefritis; síndrome nefrótico; esteatohepatitis no alcohólica; leishmaniasis; cirrosis; fallo hepático; distrofia muscular de Duchenne; lesiones inducidas por radiación tardía; linfedema inducido por radiación; necrosis asociada a radiación; hepatitis alcohólica; fibrosis asociada a radiación; enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros; nefropatía diabética, fallo renal inducido por hipertensión, y otra enfermedad renal crónica; glomeruloesclerosis segmentaria focal; sarcoidosis pulmonar; estomatitis aftosa recurrente; dolor crónico de mama en pacientes con cáncer de mama; tumores del cerebro y el sistema nervioso central; síndrome de malnutrición-inflamación-caquexia; enfermedad mediada por interleuquina-1; reacción de injerto contra hospedador y otras reacciones a aloinjertos; afecciones de hígado graso inducido por la dieta, lesiones ateromatosas, degeneración de hígado graso y otras afecciones degenerativas de los tejidos inducidas por dieta rica en grasas o inducidas por alcohol; infección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y otras infecciones retrovirales humanas; esclerosis múltiple; cáncer; enfermedades fibroproliferativas; infección fúngica; nefrotoxicidad inducida por fármacos; colitis por colágeno y otras enfermedades y/o afecciones caracterizadas por niveles elevados de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) u otras citoquinas inflamatorias; endometriosis; neuropatía óptica y alteraciones del SNC asociadas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades por trastornos inmunes, o esclerosis múltiple; enfermedad autoinmune; infección vírica del sistema respiratorio superior; depresión; incontinencia urinaria; síndrome del intestino irritable; choque séptico; demencia de Alzheimer; dolor neuropático; disuria; daño de la retina o el nervio óptico; úlcera péptica; diabetes insulino-dependiente; diabetes no insulino-dependiente; nefropatía diabética; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; dislipidemia; tolerancia patológica a la glucosa; hipertensión; hiperlipidemia; hiperuricemia; gota; hipercoagulabilidad; e inflamación o lesión asociada con quimiotaxis y/o desgranulación de neutrófilos. Los compuestos de esta invención también pueden usarse para

controlar la presión intraocular o para estabilizar la auto-regulación del flujo sanguíneo cerebral en sujetos que requieren dicho control determinado por examen médico.

En una realización, el segundo agente terapéutico se selecciona entre α -tocoferol e hidroxiurea.

5 En otra realización, el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento de la diabetes o un trastorno asociado, y se selecciona entre insulina o análogos de insulina, agonistas del receptor de péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), agentes de sulfonilurea, agentes de biguanida, inhibidores de alfa-glucosidasa, agonistas de PPAR, agentes de meglitinida, inhibidores de dipeptidil-peptidasa (DPP) IV, otros inhibidores de fosfodiesterasa (PDE1, PDE5, PDE9, PDE10 o PDE11), agonistas de amilina, inhibidores de Coenzima A, y agentes antiobesidad.

10 Ejemplos específicos de insulina incluyen, aunque sin limitación Humulin® (insulina humana, origen ADNr), Novolin® (insulina humana, origen ADNr), Velosulin® BR (insulina regular tamponada humana, origen ADNr), Exubera® (insulina humana, inhalada), y otras formas de insulina inhalada, por ejemplo, como se suministra por el "Technosphere Insulin System" de Mannkind.

Ejemplos específicos de análogos de insulina incluyen, aunque sin limitación, novarapid, insulina detemir, insulina lispro, insulina glargina, insulina en suspensión de zinc y Lys-Pro insulina.

20 Ejemplos específicos de agonistas del receptor de péptido-1 tipo glucagón incluyen, aunque sin limitación BIM-51077 (CAS-Nº 275371-94-3), EXENATIDA (CAS-Nº 141758-74-9), CJC-1131 (CAS-Nº 532951-64-7), LIRAGLUTIDA (CAS-Nº 20656-20-2) y ZP-10 (CAS-Nº 320367-13-3).

25 Ejemplos específicos de agentes de sulfonilurea incluyen, aunque sin limitación, TOLBUTAMIDA (CAS-Nº 000064-77-7), TOLAZAMIDA (CAS-Nº 001156-19-0), GLIPIZIDA (CAS-Nº 029094-61-9), CARBUTAMIDA (CAS-Nº 000339-43-5), GLISOXEPIDA (CAS-Nº 025046-79-1), GLISENTIDA (CAS-Nº 032797-92-5), GLIBORNURIDA (CAS-Nº 026944-48-9), GLIBENCLAMIDA (CAS-Nº 010238-21-8), GLIQUIDONA (CAS-Nº 033342-05-1), GLIMEPIRIDA (CAS-Nº 093479-97-1) y GLICLAZIDA (CAS-Nº 021187-98-4).

30 Un ejemplo específico de un agente de biguanida incluye, aunque sin limitación METFORMINA (CAS-Nº 000657-24-9).

Ejemplos específicos de inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen, aunque sin limitación ACARBOSA (Cas-Nº 056180-94-0), MIGLITOL (CAS-Nº 072432-03-2) y VOGLIBOSA (CAS-Nº 083480-29-9).

35 Ejemplos específicos de agonistas de PPAR incluyen, aunque sin limitación MURAGLITAZAR (CAS-Nº 331741-94-7), ROSIGLITAZONA (CAS-Nº 122320-73-4), PIOGLITAZONA (CAS-Nº 111025-46-8), RAGAGLITAZAR (CAS-Nº 222834-30-2), FARGLITAZAR (CAS-Nº 196808-45-4), TESAGLITAZAR (CAS-Nº 251565-85-2), NAVEGLITAZAR (CAS-Nº 476436-68-7), NETOGLITAZONA (CAS-Nº 161600-01-7), RIVOGLITAZONA (CAS-Nº 185428-18-6), K-111 (CAS-Nº 221564-97-2), GW-677954 (CAS-Nº 622402-24-8), FK-614 (CAS-Nº 193012-35-0) y (-)-Halofenato (CAS-Nº 024136-23-0). Los agonistas preferidos de PPAR son ROSGLITAZONA y PIOGLITAZONA.

Ejemplos específicos de agentes de meglitinida incluyen, aunque sin limitación REPAGLINIDA (CAS-Nº 135062-02-1), NATEGLINIDA (CAS-Nº 105816-04-4) y MITIGLINIDA (CAS-Nº 145375-43-5).

45 Ejemplos específicos de inhibidores de DPP IV incluyen, aunque sin limitación SITAGLIPTINA (CAS-Nº 486460-32-6), SAXAGLIPTINA (CAS-Nº 361442-04-8), VILDAGLIPTINA (CAS-Nº 274901-16-5), DENAGLIPTINA (CAS-Nº 483369-58-0), P32/98 (CAS-Nº 251572-70-0) y NVP-DPP-728 (CAS-Nº 247016-69-9).

50 Ejemplos específicos de inhibidores de PDE5 incluyen, aunque sin limitación SILDENAFILO (CAS-Nº 139755-83-2), VARDENAFILO (CAS-Nº 224785-90-4) y TADALAFILO (CAS-Nº 171596-29-5). Ejemplos de inhibidores de PDE1, PDE9, PDE10 o PDE11 que pueden emplearse de forma útil de acuerdo con la presente invención pueden encontrarse, por ejemplo, en los documentos US20020160939, WO2003037432, US2004220186, WO2005/003129, WO2005012485, WO2005120514 y WO03077949.

55 Un ejemplo específicos de un agonista de amilina incluye, aunque sin limitación PRAMLINITIDA (CAS-Nº 151126-32-8).

60 Un ejemplo específicos de un inhibidor de Coenzima A incluye, aunque sin limitación ETOMOXIR (CAS-Nº 082258-36-4).

Ejemplos específicos de fármacos anti-obesidad incluyen, aunque sin limitación HMR-1426 (CAS-Nº 262376-75-0), CETILISTAT (CAS-Nº 282526-98-1) y SIBUTRAMINA (CAS-Nº 106650-56-0).

65 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, donde el compuesto y el

segundo agente terapéutico están asociados con los demás. La expresión "asociados con los demás" como se usa en este documento significa que las formas de dosificación separadas están envasadas juntas o unidas de otra modo de forma que es fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas pretenden venderse y administrarse juntas (en menos de 24 horas de las demás, de forma consecutiva o simultánea).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en este documento, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una que cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el trastorno diana. Por ejemplo, una cantidad eficaz es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, causar la regresión del trastorno que se está tratando, o potenciar o mejorar el efecto o efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (en una base de miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich et al., *Cancer Chemother. Rep*, 1966, 50: 219. El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la estatura 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 está en el intervalo de 20 mg a 2000 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, la cantidad está en el intervalo de 40 mg a 1000 mg, o en el intervalo de 100 mg a 800 mg, o más específicamente en el intervalo de 200 mg a 400 mg por tratamiento. El tratamiento típicamente se administra de una a tres veces al día.

Las dosis eficaces también variarán, como reconocen los especialistas en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, edad y estado de salud general del paciente, uso de excipientes, la posibilidad de co-utilización con otros tratamientos terapéuticos tal como el uso de otros agentes y el criterio del médico tratante. Por ejemplo, pueden determinarse directrices para seleccionar una dosis eficaz por referencia a la información de prescripción para pentoxifilina.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es entre aproximadamente el 20% y el 100% de la dosificación normalmente utilizada en un régimen de monoterapia usando solamente ese agente. Preferiblemente, una cantidad eficaz es entre aproximadamente el 70% y el 100% de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), estando cada una de estas referencias incorporada en este documento por referencia en su totalidad.

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actúe de forma sinérgica con los compuestos de esta invención. Cuando esto sucede, permitirá que la dosificación eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de esta invención se reduzca respecto a la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del asegundo agente terapéutico o del compuesto de esta invención, mejoras sinérgicas en la eficacia, facilidad mejorada de administración o uso y/o gasto global reducido de preparación o formulación del compuesto.

Usos médicos

Se describe en este documento un método para inhibir la actividad de fosfodiesterasa (PDE) en una célula, que comprende poner en contacto una célula con compuesto 121(S).

Además de su actividad inhibidora de PDE, se sabe que la pentoxifilina suprime la producción de otros varios agentes biológicos tales como interleuquina-1 (IL-1), IL-6, IL-12, TNF-alfa, fibrinógeno, y diversos factores de crecimiento. Por consiguiente, se describe en este documento un método para suprimir la producción de interleuquina-1 (IL-1), IL-6, IL-12, TNF-alfa, fibrinógeno, y diversos factores de crecimiento en una célula, que comprende poner en contacto una célula con compuesto 121(S).

Se describe en este documento un método para tratar una enfermedad en un paciente que lo necesita que se trata beneficiosamente por pentoxifilina que comprende la etapa de administrar a dicho paciente una cantidad eficaz de compuesto 121(S), o una composición farmacéutica que comprende compuesto 121(S), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Dichas enfermedades son bien conocidas en la técnica y se describen en, aunque sin limitación las siguientes patentes y solicitudes publicadas: WO 1988004928, EP 0493682, US 5112827, EP 0484785, WO 1997019686, WO 2003013568, WO 2001032156, WO 1992007566, WO 199805110, WO 2005023193, US 4975432, WO 1993018770, EP 0490181, y WO 1996005836.

- En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad vascular obstructiva periférica; glomerulonefritis; síndrome nefrótico; esteatohepatitis no alcohólica; leishmaniasis; cirrosis; fallo hepático; distrofia muscular de Duchenne; lesiones inducidas por radiación tardía; linfedema inducido por radiación; necrosis asociada a radiación; hepatitis alcohólica; fibrosis asociada a radiación; enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros; nefropatía diabética, fallo renal inducido por hipertensión, y otra enfermedad renal crónica; glomeruloesclerosis segmentaria focal; sarcoidosis pulmonar; estomatitis aftosa recurrente; dolor crónico de mama en pacientes con cáncer de mama; tumores del cerebro y el sistema nervioso central; síndrome de malnutrición-inflamación-caquexia; enfermedad mediada por interleuquina-1; reacción de injerto contra hospedador y otras reacciones a aloinjertos; afecciones de hígado graso inducido por la dieta, lesiones ateromatosas, degeneración de hígado graso y otras afecciones degenerativas de los tejidos inducidas por dieta rica en grasas o inducidas por alcohol; infección por virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) y otras infecciones retrovirales humanas; esclerosis múltiple; cáncer; enfermedades fibroproliferativas; infección fúngica; nefrotoxicidad inducida por fármacos; colitis por colágeno y otras enfermedades y/o afecciones caracterizadas por niveles elevados de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) u otras citoquinas inflamatorias; endometriosis; neuropatía óptica y alteraciones del SNC asociadas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), enfermedades por trastornos inmunes, o esclerosis múltiple; enfermedad autoinmune; infección vírica del sistema respiratorio superior; depresión; incontinencia urinaria; síndrome del intestino irritable; choque séptico; demencia de Alzheimer; dolor neuropático; disuria; daño de la retina o el nervio óptico; úlcera péptica; diabetes insulino-dependiente; diabetes no insulino-dependiente; nefropatía diabética; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; dislipidemia; tolerancia patológica a la glucosa; hipertensión; hiperlipidemia; hiperuricemia; gota; hipercoagulabilidad; hepatitis alcohólica aguda; trastornos del olfato; conducto arterioso persistente; e inflamación o lesión asociada con quimiotaxis y/o desgranulación de neutrófilos.
- El compuesto 121(S) también puede usarse para controlar la presión intraocular o para estabilizar la auto-regulación del flujo sanguíneo cerebral en sujetos que requieren dicho control determinado por examen médico.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita seleccionada entre claudicación intermitente en la base de enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades y otras enfermedades vasculares obstructivas periféricas; glomerulonefritis; glomeruloesclerosis segmentaria focal; síndrome nefrótico; esteatohepatitis no alcohólica; leishmaniasis; cirrosis; fallo hepático; distrofia muscular de Duchenne; lesiones inducidas por radiación tardía; linfedema inducido por radiación; hepatitis alcohólica; fibrosis asociada a radiación; enterocolitis necrotizante en neonatos prematuros; nefropatía diabética, fallo renal inducido por hipertensión, y otras enfermedades renales crónicas; sarcoidosis pulmonar; estomatitis aftosa recurrente; dolor crónico de mama en pacientes con cáncer de mama; tumores del cerebro y el sistema nervioso central; obesidad; hepatitis alcohólica aguda; trastornos del olfato; infertilidad asociada a endometriosis; síndrome de malnutrición-inflamación-caquexia; y conducto arterioso persistente.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva o claudicación intermitente en la base de enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades. En un aspecto específico de esta realización, el compuesto de esta invención se usa para tratar nefropatía diabética.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita seleccionada entre claudicación intermitente en la base de enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica. La enfermedad renal crónica puede seleccionarse entre glomerulonefritis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, síndrome nefrótico, uropatía de reflujo, o enfermedad renal poliquística.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de enfermedad crónica del hígado. La enfermedad crónica del hígado puede seleccionarse entre esteatohepatitis no alcohólica, degeneración de hígado graso u otras afecciones degenerativas de los tejidos inducidas por dieta rica en grasas o inducidas por alcohol, cirrosis, fallo hepático, o hepatitis alcohólica.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionada con diabetes. Esta enfermedad puede seleccionarse entre resistencia a la insulina, retinopatía, úlceras diabéticas, necrosis asociada a radiación, fallo renal agudo o nefrotoxicidad inducida por fármacos.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de un paciente que padece fibrosis quística, incluyendo aquellos pacientes que padecen bronquitis crónica por Pseudomonas.

En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de heridas. Ejemplos de tipos de heridas que pueden tratarse incluyen úlceras venosas, úlceras diabéticas y úlceras por presión.

5 En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita seleccionada entre diabetes insulino-dependiente; diabetes no insulino-dependiente; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; dislipidemia; tolerancia patológica a la glucosa; hipertensión; hiperlipidemia; hiperuricemia; gota; e hipercoagulabilidad.

10 En una realización, la invención proporciona compuesto 121(S), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un paciente que lo necesita donde la enfermedad o afección se selecciona entre anemia, enfermedad de Graves, oclusión venosa de la retina, nefritis por lupus, degeneración macular, mielodisplasia, prurito de origen VIH, hipertensión pulmonar, oclusión arterial de la retina, inflamación intestinal, neuropatía óptica isquémica, pancreatitis aguda, anemia falciforme y beta talasemia.

15 Los usos médicos definidos en este documento también incluyen aquellos donde el paciente se identifica como en necesidad de un tratamiento indicado particular. La identificación de un paciente en necesidad de dicho tratamiento puede ser a juicio de un paciente o un profesional de asistencia sanitaria y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por un ensayo o método de diagnóstico).

20 En otra realización, cualquiera de los usos médicos anteriores comprende uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico conocido por ser útil para su co-administración con pentoxifilina. La elección del segundo agente terapéutico también es dependiente de la enfermedad o afección particular a tratar. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los métodos de esta invención son aquellos expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico.

25 En particular, las terapias de combinación de esta invención incluyen compuesto 121(S) y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento de las siguientes afecciones (con el segundo agente terapéutico particular indicado en paréntesis después de la indicación): lesiones inducidas por radiación tardía (α -tocoferol), fibrosis inducida por radiación (α -tocoferol), linfedema inducido por radiación (α -tocoferol), dolor crónico de mama en pacientes con cáncer de mama (α -tocoferol), nefropatía diabética tipo 2 (captopril), síndrome de malnutrición-inflamación-caquexia (suplemento nutricional oral, tal como Nepro; y módulo de anti-inflamatorio oral, tal como Oxepa); y tumores del cerebro y el sistema nervioso central (radioterapia e hidroxiurea).

30 Las terapias de combinación de esta invención también incluyen compuesto 121(S) y un segundo agente terapéutico para su uso en el tratamiento de diabetes insulino-dependiente; diabetes no insulino-dependiente; síndrome metabólico; obesidad; resistencia a la insulina; dislipidemia; tolerancia patológica a la glucosa; hipertensión; hiperlipidemia; hiperuricemia; gota; e hipercoagulabilidad.

35 El segundo agente terapéutico puede administrarse junto con el 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 como se ha descrito anteriormente) o como formas separadas de múltiples dosificaciones. Como alternativa, el agente adicional puede administrarse antes de, de forma consecutiva con, o después de la administración de un compuesto de esta invención. En dicho tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como los segundos agentes terapéuticos se administran por 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 por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho paciente en otro momento durante un curso de tratamiento.

40 Las cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas para los especialistas en la técnica y pueden encontrarse directrices para la dosificación en patentes y solicitudes de patente publicadas remitidas en este documento, así como en Wells et al., eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, pertenece al ámbito de conocimiento de los especialistas en la técnica la determinación del intervalo de cantidad eficaz óptima del segundo agente terapéutico.

45 En una realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de esta invención. De este modo, pueden minimizarse los efectos secundarios indeseados asociados con altas dosis de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación regímenes de dosificación mejorados y/o costes reducidos del fármaco) serán evidentes para los especialistas en la técnica.

50 En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de compuesto 121(S) solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, como una

composición única o como formas de dosificación diferentes, para el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es compuesto 121(S) para su uso en el tratamiento o prevención en un paciente de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo definido en este documento.

5

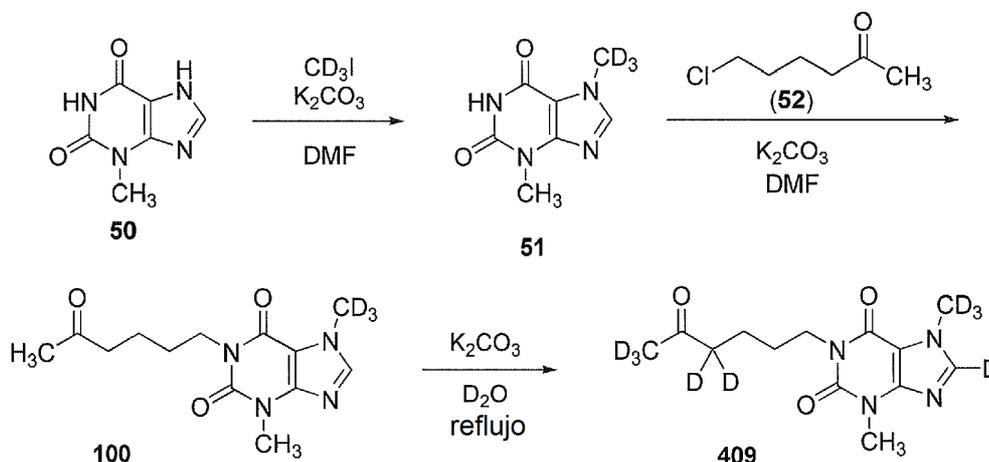
Ejemplos sintéticos

Los ejemplos sintéticos que se indican a continuación proporcionan procedimientos detallados para hacer ciertos compuestos de esta invención. Será evidente para un experto en la técnica que los compuestos adicionales de esta invención pueden prepararse a través del uso de otros reactivos o intermedios por referencia a estos procedimientos y los esquemas que se han descrito anteriormente. Los compuestos preparados se analizaron por RMN, espectrometría de masas y/o análisis elemental según se indica. ^1H RMN se tomaron en un instrumento de 300 MHz, que fue útil para determinar la incorporación de deuterio. A menos que se indique otra cosa, la ausencia de una señal de RMN como se aprecia en los ejemplos que se indican a continuación, indica un nivel de incorporación de deuterio que es al menos del 90 %.

15

Ejemplo 1 (referencia). Síntesis de 3-Metil-7-(metil- d_3)-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 100).

Esquema 13. Preparación de los Compuestos 100 y 409



20

25

30

Etapa 1. 3-Metil-7-(metil- d_3)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (51). Una suspensión de 3-metilxantina 50 (5,0 g, 30,1 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 en polvo (5,0 g, 36,0 mmol, 1,2 equiv.) en DMF (95 ml) se calentó a 60 °C y se añadió mediante una jeringa yodometano- d_3 (Cambridge Isotopes, 99,5 % atómico de D, 2,2 ml, 36,0 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 5 horas (h). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente (ta) y la DMF se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se disolvió en NaOH acuoso al 5 % (50 ml), dando como resultado una solución opaca de color amarillo. La solución acuosa se lavó tres veces con CH_2Cl_2 (500 ml en total). La capa acuosa se acidificó a pH 5 con ácido acético (6 ml), dando como resultado la formación de un precipitado de color castaño. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua, y los sólidos se filtraron y se lavaron con agua fría. El sólido se secó en un horno de vacío para dar 2,9 g de 51 en forma de un sólido de color castaño. El filtrado se concentró hasta aproximadamente 25 ml y se recogió por filtración una segunda extracción (0,70 g) de 51. El rendimiento total de 51 fue 3,6 g. El material en bruto se usó sin purificación adicional.

35

40

45

Etapa 2. 3-Metil-7-(metil- d_3)-1-(5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 100). Se suspendieron 51 en bruto (1,50 g, 8,2 mmol, 1 equiv.) y K_2CO_3 en polvo (2,28 g, 16,4 mmol, 2 equiv.) en DMF (30 ml) y se calentaron a 50 °C. A la suspensión de color castaño resultante se le añadió 6-cloro-2-hexanona (52, 1,2 ml, 9,0 mmol, 1,1 equiv.) y la temperatura de reacción se elevó a 130 °C. El calentamiento se continuó a 130 °C durante 2 h, tiempo durante el cual la suspensión se volvió más fina y de color más oscuro. La mezcla de reacción se enfrió a ta y la DMF se evaporó a presión reducida. La pasta de color castaño residual se suspendió en EtOAc (250 ml) y se filtró para retirar el material insoluble. El filtrado se concentró a presión reducida dando como resultado un aceite de color amarillo. El producto en bruto se purificó usando un sistema de cromatografía Analogix eluyendo con EtOAc al 100 % (10 minutos) seguido de un gradiente de MeOH del 0 al 25 %/EtOAc durante 50 minutos (min). Las fracciones de producto se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color ligeramente amarillo que solidificó después permanecer en reposo durante varios minutos. El sólido se trituró con heptanos (100 ml) y se filtró para dar 2,00 g de 100 en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 101,8-103,0 °C. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,64-1,68 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,51 (t, J = 7,0, 2H), 3,57 (s, 3H), 4,01 (t, J = 7,0, 2H), 7,52 (s, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 20,95, 27,41, 29,69, 29,98, 40,80, 43,18, 107,63, 141,41, 148,75, 151,45, 155,26, 208,80. HPLC (método: columna 20 mm C18-RP - método de gradiente ACN del 2 al 95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 3,3 min con 1,7 min de mantenimiento en ACN al 95 %; Longitud de onda: 254 nm):

tiempo de retención: 2,54 min; pureza al 98,5 %. MS (M+H): 282,0. Análisis Elemental (C₁₃H₁₅D₃N₄O₃):
Calculado: C = 55,50, H = 6,45, N = 19,92. Observado: C = 55,58, H = 6,48, N = 19,76.

Debido a la presencia de un triplete en 4,01 ppm en el espectro ¹H RMN anterior, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico de singlete en aproximadamente 3,99 ppm correspondiendo con la presencia o ausencia de hidrógenos en el grupo N-metilo en la posición 7 (R¹) del anillo de purina.

Ejemplo 2 (referencia). Síntesis de 8-d₁-3-metil-7-(metil-d₃)-1-(6-d₃-4-d₂-5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 409).

8-d₁-3-Metil-7-(metil-d₃)-1-(6-d₃-4-d₂-5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 409). Una suspensión de 100 (1,80 g, 6,4 mmol, 1 equiv.) y K₂CO₃ en polvo (0,23 g, 1,7 mmol, 0,25 equiv.) en D₂O (Cambridge Isotope Labs, 99 % atómico de D) (45 ml) se agitó en condiciones de reflujo durante 24 h, tiempo durante el cual la suspensión se volvió una solución de color ligeramente amarillo. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se saturó con cloruro sódico y se extrajo cuatro veces con diclorometano (400 ml en total). La solución orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó a presión reducida para proporcionar 1,7 g de un aceite de color ligeramente amarillo que solidificó después de un periodo de reposo. El material en bruto se sometió de nuevo a las condiciones de intercambio de hidrógeno/deuterio que se han descrito anteriormente K₂CO₃ fresco y D₂O. Después de un tratamiento idéntico, el sólido de color blanquecino se trituró con hexanos (100 ml) y se filtró para dar 1,61 g de 409 en forma de un sólido de color blanquecino, p.f. 99,6-99,8 °C. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,64-1,69 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 4,01 (t, J = 7,0, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 21,05, 27,61, 29,90, 41,02, 107,83, 148,99, 151,69, 155,50, 209,28. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,26 min; pureza del 98 %. MS (M+H): 288,3. Análisis Elemental (C₁₃H₉D₉N₄O₃): Calculado: C = 54,35, H = 6,31, N = 19,50. Observado: C = 54,36, H = 6,32, N = 19,10.

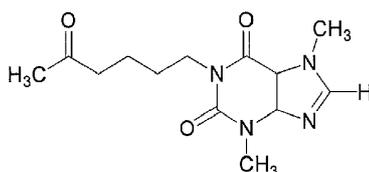
Fue destacable en el espectro ¹H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un singlete en aproximadamente 2,15 ppm indicando la ausencia de hidrógenos de metil cetona; un triplete en aproximadamente 2,51 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilacetona; y un singlete en aproximadamente 7,52 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina. Debido a la presencia de un triplete en 4,01 ppm en el espectro ¹H RMN, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico de singlete en aproximadamente 3,99 ppm correspondiendo a la presencia o ausencia de hidrógenos en el grupo N-metilo en la posición 7 (R¹) del anillo de purina.

La reacción de intercambio H/D para convertir el grupo funcional CH₃C(O)CH₂ en 100 en el grupo funcional CD₃C(O)CD₂ en 409 puede aplicarse generalmente en condiciones análogas para convertir los compuestos que tienen uno o más hidrógenos *alfa* con respecto al grupo carbonilo en compuestos que tienen uno o más deuterios en lugar del uno o más hidrógenos correspondientes. En una realización, pueden realizarse reacciones de intercambio de H/D sucesivas según sea necesario para aumentar adicionalmente la cantidad de incorporación de deuterio. En un aspecto de esta realización, cualquier exceso de D₂O al final de una segunda reacción de intercambio de H/D en una realización en lote dada puede usarse en una primera reacción de intercambio de H/D en una realización en lote posterior; y cualquier exceso de D₂O al final de una tercera reacción de intercambio de H/D en una realización en lote dada puede usarse en una segunda reacción de intercambio de H/D en una realización en lote posterior.

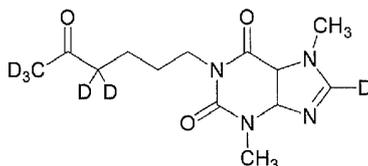
La Tabla que se indica a continuación muestra una deuteración ejemplar en tres lotes separados de un compuesto que tiene un grupo funcional CH₃C(O)CH₂ e indica el agente de deuteración (≥99 % de D₂O o una fase acuosa obtenida a partir de un ciclo de deuteración posterior de otro lote) que puede usarse de acuerdo con esta invención.

	Ciclo de Deuteración 1	Ciclo de Deuteración 2	Ciclo de Deuteración 3
Lote 1	≥99 % de D ₂ O	≥99 % de D ₂ O	≥99 % de D ₂ O
Lote 2	(a) Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 2 o (b) Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 3	Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 3	≥99 % de D ₂ O
Lote 3	(a) Fase acuosa del Lote 2, Ciclo de Deuteración 2 o (b) Fase acuosa del Lote 2, Ciclo de Deuteración 3 o (c) Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 2 o (d) Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 3	(a) Fase acuosa del Lote 1, Ciclo de Deuteración 3 o (b) Fase acuosa del Lote 2, Ciclo de Deuteración 3	≥99 % de D ₂ O

A modo de ejemplo, la conversión de pentoxifilina



en la estructura que se indica a continuación



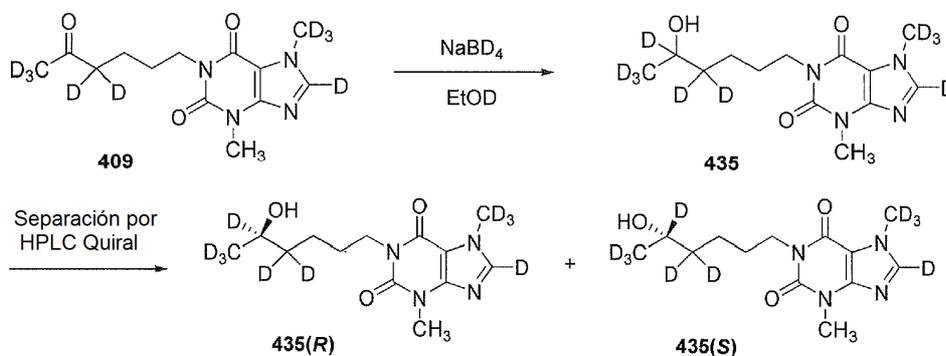
- 5 puede realizarse en lotes sucesivos. La siguiente tabla muestra el porcentaje de incorporación de deuterio en cada uno del metil(CO), (CO)metileno, y el carbono de metino del anillo imidazol para realizaciones en lote sucesivas de 50 kg de pentoxifilina en cada lote:

Lote 1	(CO)metileno	metil(CO)	carbono de metino
Intercambio 1	88,6	88,8	13,8
Intercambio 2	97,8	98,0	26,3
Intercambio 3	99,2	99,2	37,4
Lote 2			
Intercambio 1 (R1-2)	82,3	83,8	6,4
Intercambio 2 (R1-3)	96,7	96,8	12,4
Intercambio 3	98,9	98,9	26,4
Lote 3			
Intercambio 1 (R2-2)	78,0	80,8	5,8
Intercambio 2 (R2-2)	95,1	95,6	11,6
Intercambio 3	98,9	99,0	27,1
Intercambio 4*	99,3	99,4	32,6
R1-2: reciclado del Lote 1, Intercambio 2			
R1-3: reciclado del Lote 1, Intercambio 3			
R2-2: reciclado del Lote 2, Intercambio 2			
R2-3: reciclado del Lote 2, Intercambio 3			

- 10 En una realización, el Intercambio 4 es opcional. En la realización del Lote 3 mostrado en la tabla, el Intercambio 4 se realizó a la mitad del volumen para asegurar una elevada incorporación de deuterio en el Lote 3.

- 15 Ejemplo 8 (referencia). Síntesis de (±)8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435).

Esquema 17. Preparación de los Compuestos 435, 435(R) y 435(S)



- 20 (±)8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435). A una solución del Compuesto 409 (0,50 g, 1,7 mmol, 1,0 equiv.) en EtOD (13 ml, Aldrich 99,5 % atómico de D) se le añadió NaBD₄ (0,08 g, 1,9 mmol, 1,1 equiv., Cambridge Isotope Labs, 99 % atómico de D). Se observó un aumento de la temperatura de 24 °C a 27 °C. La reacción se agitó 2 horas a temperatura ambiente y después se interrumpió mediante la adición de D₂O (30 ml) (Cambridge Isotope, 99 % atómico de D). Se formó una suspensión de color

blanco que se extrajo con MTBE (4 x, 200 ml en total). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite incoloro transparente (0,45 g). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en primer lugar con MeOH al 1 %/CH₂Cl₂ seguido de un gradiente de MeOH al 1-5 %/CH₂Cl₂. Las fracciones que contenían el producto se concentraron a presión reducida para dar 0,40 g (81 %) del Compuesto 435 en forma de un aceite incoloro transparente que solidificó después de un periodo de reposo.

Ejemplo 9 (referencia). Separación quiral de (R)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435(R)) y (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435(S)).

Separación de enantiómeros del compuesto 435. El compuesto 435 obtenido a partir del Ejemplo 8 anterior (0,32 g) se disolvió en una cantidad mínima de iPrOH (5 ml, calidad HPLC, fue necesario calentamiento) y se diluyó con hexano (4 ml, calidad HPLC). La separación enantiomérica se consiguió usando un sistema HPLC Waters equipado con una columna preparativa Daicel Chiralpak AD (20 x 250 mm). Durante el primer minuto de la realización, la fase móvil era hexano al 80 % e iPrOH al 20 % junto con dietilamina al 0,1 %. Después del primer minuto se usó un gradiente de hexano al 75 % e iPrOH al 25 % junto con dietilamina al 0,1 % durante 15 minutos seguido de mantenimiento en esta proporción de disolvente durante 17 minutos a un caudal de 18 ml/min. Este método dio como resultado una separación basal con el Compuesto 435(R) eluyendo en primer lugar (21,9 min) seguido del Compuesto 435(S) (25,2 min). Las fracciones que contenían cada enantiómero se concentraron a presión reducida para dar 0,12 g cada uno de 435(R) (p.f. 108,0-108,1 °C) y 435(S) (p.f. 107,6-107,7 °C) en forma de sólidos de color blanquecino.

A). (R)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435(R)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,40-1,48 (m, 3H), 1,66-1,70 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,02 (t, J = 7,5, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,66, 27,86, 29,71, 41,15, 107,67, 148,80, 151,54, 155,41. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,25 min; pureza del 99,8 %. HPLC quiral (método: Columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/dietilamina al 0,01 % durante 40 min a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 27,24 min (enantiómero principal); 31,11 min (esperado para el enantiómero secundario); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H): 291,3, (M+Na): 313,2. Análisis Elemental (C₁₃H₁₀D₁₀N₄O₃): Calculado: C = 53,78, H = 6,94, N = 19,30. Observado: C = 54,01, H = 7,07, N = 18,90.

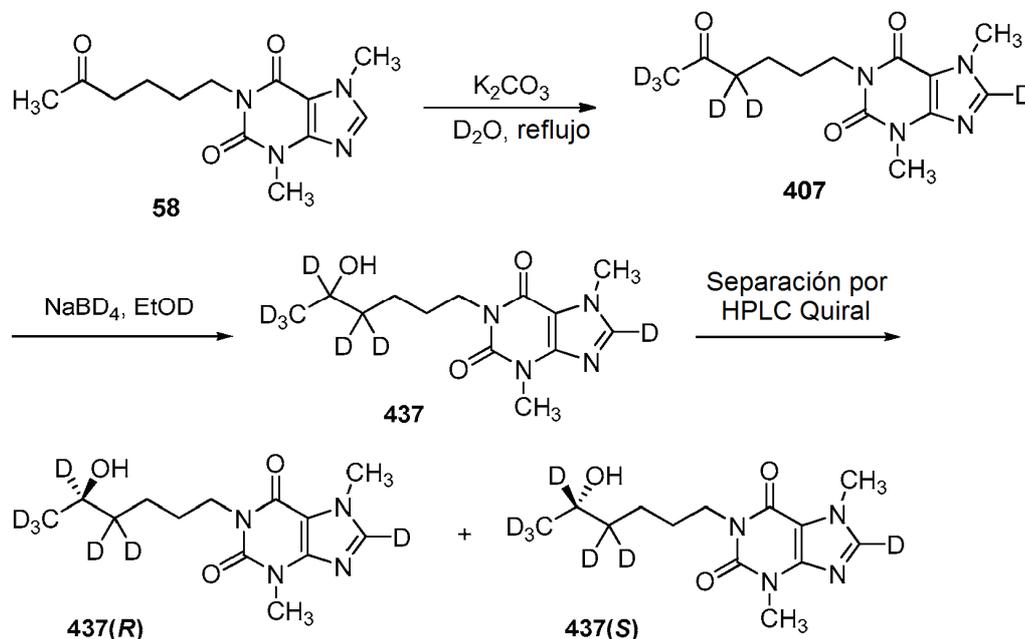
Fue destacable en el espectro ¹H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un pico en aproximadamente 1,19 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilo alfa con respecto al grupo hidroxilo; un pico en aproximadamente 3,80 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición metinil hidroxilo; y un singlete en aproximadamente 7,51 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina. Debido a la presencia de un multiplete en 1,36-1,50 ppm y un triplete en 4,01 ppm en el espectro ¹H RMN, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico en 1,51 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos de metileno alfa con respecto al grupo hidroxilo y de un pico de singlete en aproximadamente 3,99 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos en el grupo N-metileno en la posición 7 (R¹) del anillo de purina.

B). (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3-metil-7-(metil-*d*₃)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 435(S)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41-1,48 (m, 3H), 1,62-1,72 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 4,03 (t, J = 7,4, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,69, 27,90, 29,70, 41,17, 107,69, 148,82, 151,58, 155,43. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,25 min; pureza del 99,5 %. HPLC quiral (método: Columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/dietilamina al 0,01 % durante 40 min a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 31,11 min (enantiómero principal); 27,24 min (esperado para el enantiómero secundario); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H): 291,3, (M+Na): 313,2. Análisis Elemental (C₁₃H₁₀D₁₀N₄O₃): Calculado: C = 53,78, H = 6,94, N = 19,30. Observado: C = 54,01, H = 7,11, N = 18,78.

Fue destacable en el espectro ¹H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un pico en aproximadamente 1,19 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilo alfa con respecto al grupo hidroxilo; un pico en aproximadamente 3,80 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición metinil hidroxilo; y un singlete en aproximadamente 7,51 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina. Debido a la presencia de un multiplete en 1,36-1,50 ppm y un triplete en 4,01 ppm en el espectro ¹H RMN, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico en 1,51 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos de metileno alfa con respecto al grupo hidroxilo y de un pico de singlete en aproximadamente 3,99 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos en el grupo N-metileno en la posición 7 (R¹) del anillo de purina.

Ejemplo 10 (referencia). Síntesis de 8-*d*₁-3,7-Dimetil-1-(4,4,6,6,6-*d*₅-5-oxohexil)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 407).

Esquema 18. Preparación de los Compuestos 407, 437, 437(R) y 437(S).



5

8-*d*₁-3,7-Dimetil-1-(4,4,6,6,6-*d*₅-5-oxohexil)-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 407). Una mezcla de 58 disponible en el mercado (7,95 g, 28,6 mmol) y carbonato potásico (990 mg, 7,2 mmol) en D_2O (195 ml, Cambridge Isotopes, 99,9 % atómico de D) se calentó a reflujo durante 24 horas. El sólido suspendido disuelto gradualmente dio una solución de color amarillo. La solución se enfrió a aproximadamente 40 °C y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color castaño. El sólido se disolvió en D_2O (195 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 24 horas más. La solución se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para dar un sólido de color castaño. Se añadió acetato de etilo (200 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a aproximadamente 40 °C. Los materiales insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido de color amarillo pálido, que se trituroó con MTBE (40 ml) para dar 7,5 g (93 %) del Compuesto 407 en forma de un sólido de color blanquecino. 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1,64-1,68 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 3,99-4,04 (m, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz, $CDCl_3$): δ 20,84, 27,40, 29,69, 33,57, 40,81, 107,62, 148,77, 151,48, 155,28, 209,07. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 305 nm); tiempo de retención: 3,24 min; pureza del 99,9 %. MS (M+H): 285,3, (M+Na): 307,2. Análisis Elemental ($C_{13}H_{12}D_6N_4O_3$): Calculado: C = 54,92, H = 6,38, N = 19,71. Observado: C = 54,89, H = 6,38, N = 19,70.

Fue destacable en el espectro 1H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un singlete en aproximadamente 2,15 ppm indicando la ausencia de hidrógenos de metil cetona; un triplete en aproximadamente 2,51 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilencetona; y un singlete en aproximadamente 7,52 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina.

Ejemplo 11 (referencia). Síntesis de (\pm)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 437).

(\pm)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 437). Se añadió borodeuterido sódico (1,06 g, 25,3 mmol, Cambridge Isotopes, 99 % atómico de D) a una suspensión de 407 (6,5 g, 22,9 mmol) en etanol-*d*₁ (65 ml, Aldrich, 99,5 % atómico de D) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó hasta que se desarrolló una solución transparente (aproximadamente 1 hora). La reacción se interrumpió con una solución saturada de cloruro de amonio-*d*₄ (Cambridge Isotopes, 98 % atómico de D) en D_2O (8 ml, Cambridge Isotope, 99,9 % atómico de D), etanol-*d*₁ se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con EtOAc (160 ml). La fase orgánica se lavó con D_2O (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 4,8 g (73 %) del Compuesto 437 en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo 12 (referencia). Separación quiral de (R)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona Compuesto 437(R) y (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1*H*-purina-2,6(3*H*,7*H*)-diona (Compuesto 437(S)).

Separación de Enantiómeros del Compuesto 437. El compuesto 437 obtenido a partir del Ejemplo 11 anterior (1,60 g) se disolvió en iPrOH (20 ml, calidad HPLC, calentamiento requerido). La separación enantiomérica se consiguió usando un sistema de HPLC Waters equipado con una columna preparativa Chiralpak AD (20 x 250 mm Daicel, 10 μ M) con una precolumna preparativa Chiralpak AD (20 x 50 mm Daicel, 10 μ M) precediéndola. Durante el primer minuto de la realización, la muestra se eluyó con iPrOH al 20%/hexanos (en lo sucesivo, con dietilamina al 0,1 % como co-eluyente) aumentando al mismo tiempo de un caudal de 15 ml/min a 18 ml/min. Durante los siguientes 15 minutos, la muestra se eluyó a un caudal de 18 ml/min con un gradiente de iPrOH del 20 % al 25%/hexanos. Durante los siguientes 19 minutos, la muestra se eluyó a un caudal de 18 ml/min con iPrOH al 25%/hexanos. Durante los siguientes 0,5 minutos, la muestra se eluyó a un caudal de 18 ml/min con un gradiente de iPrOH del 25 % al 20%/hexanos. Durante los siguientes 4,5 minutos, la muestra se eluyó a un caudal de 18 ml/min con iPrOH al 20%/hexanos. Este método de elución dio como resultado una separación basal del Compuesto 437(R) eluyendo en primer lugar (tiempo de retención aproximadamente 29 min) y el Compuesto 437(S) eluyendo en segundo lugar (tiempo de retención aproximadamente 33 min). Las fracciones que contenían cada enantiómero se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 340 mg de 437(R) (p.f. 112,0-114,5 °C) y 375 mg de 437(S) (p.f. 111,9-112,3 °C) en forma de sólidos de color blanquecino. [Nota: únicamente se inyectaron 1,0 g de 437 de la solución que se ha preparado anteriormente].

A. (R)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 437(R)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36-1,50 (m, 2H), 1,54 (s, 1H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,66, 27,86, 29,70, 33,59, 41,14, 107,65, 148,76, 151,52, 155,40. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μ m C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,28 min; pureza del 99,9 %. HPLC quiral (método: columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78%/isopropanol al 22%/dietilamina al 0,01 % durante 40 min a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 25,20 min (enantiómero principal); 28,39 min (esperado para el enantiómero secundario); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H): 288,3, (M+Na): 310,2. Análisis Elemental (C₁₃H₁₃D₇N₄O₃): Calculado: C = 54,34, H = 7,02, N = 19,50. Observado: C = 54,32, H = 7,23, N = 19,35.

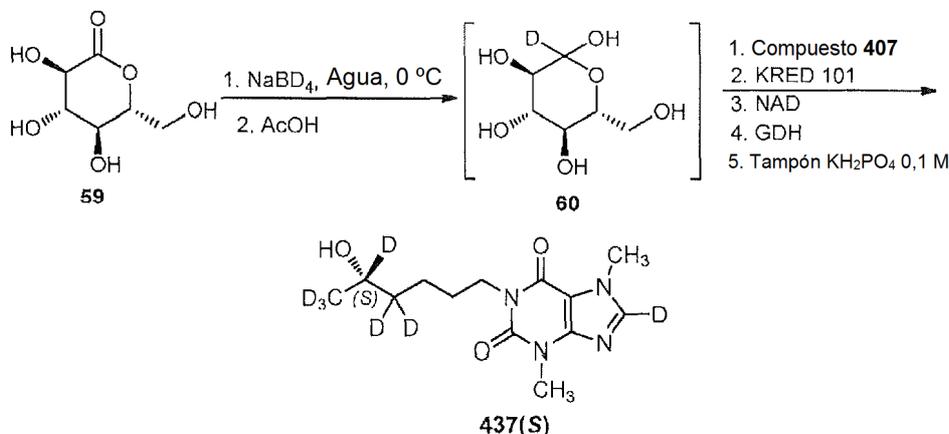
Fue destacable en el espectro ¹H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un pico en aproximadamente 1,19 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilo alfa en el grupo hidroxilo; un pico en aproximadamente 3,80 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición metinil hidroxilo; y un pico de singlete en aproximadamente 7,51 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina. Debido a la presencia de un multiplete en 1,36-1,50 ppm en el espectro ¹H RMN, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico en 1,51 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos de metileno alfa con respecto al grupo hidroxilo.

B. (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 437(S)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,48 (m, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,64-1,72 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,00-4,05 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,65, 27,84, 29,71, 33,59, 41,13, 107,64, 148,75, 151,52, 155,39. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μ m C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 min (1,0 ml/min) con 4 min de mantenimiento en ACN al 95 % + ácido fórmico al 0,1 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,27 min; pureza del 99,9 %. HPLC quiral (método: columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78%/isopropanol al 22%/dietilamina al 0,01 % durante 40 min a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 28,39 min (enantiómero principal); 25,20 min (esperado para el enantiómero secundario); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H): 288,3, (M+Na): 310,2. Análisis Elemental (C₁₃H₁₃D₇N₄O₃): Calculado: C = 54,34, H = 7,02, N = 19,50. Observado: C = 54,33, H = 7,30, N = 19,36.

Fue destacable en el espectro ¹H RMN anterior la ausencia de los siguientes picos: un pico en aproximadamente 1,19 ppm indicando una ausencia de hidrógenos de metilo alfa con respecto al grupo hidroxilo; un pico en aproximadamente 3,80 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición metinil hidroxilo; y un pico de singlete en aproximadamente 7,51 ppm indicando una ausencia de hidrógeno en la posición número 8 en el anillo de purina. Debido a la presencia de un multiplete en 1,36-1,50 ppm en el espectro ¹H RMN, no fue posible la determinación de la presencia o ausencia de un pico en 1,51 ppm correspondiente a la presencia o ausencia de hidrógenos de metileno alfa con respecto al grupo hidroxilo.

Ejemplo 13 (referencia): Síntesis alternativa de (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 437(S)).

Esquema 19. Preparación del Compuesto 437(S)



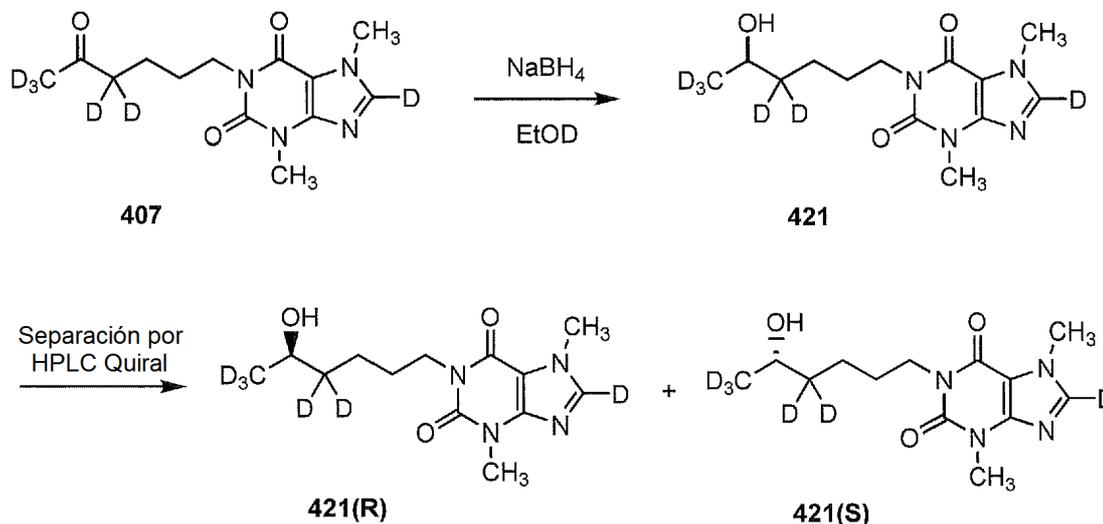
5 (S)-8-*d*₁-1-(4,4,5,6,6,6-*d*₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 437(S)). Se añadió en una porción la D-glucono- δ -lactona 59 (5 g, 28,09 mmoles) a agua enfriada con hielo (35 ml, 0-3 °C) y se agitó durante 10 min. Una solución enfriada con hielo recién preparada de NaBD₄ (0,294 g, 7,02 mmoles, 99 %D) en 10 ml de agua se añadió lentamente durante 10 min. La reacción es ligeramente exotérmica (de 2 °C a 10 °C) y el pH de la
10 reacción es 7,42. La agitación se continuó durante 30 min, con la temperatura mantenida a 0-3 °C mediante refrigeración. Se añadió ácido acético (0,32 ml, 5,61 mmoles) y la agitación continuó durante 30 min más.

La mezcla de reacción se diluyó con 18 ml de agua y la solución se calentó a 25-30 °C. A la mezcla se le añadió KH₂PO₄ (0,85 g) y el pH se ajustó a 7 con una solución 4 M de KOH. A la mezcla resultante se le añadió (2,5 g, 8,8 mmoles) del Compuesto 407. Se añadió una solución de NAD (15 mg), GDH (2,5 mg), KRED 101 (25 mg) en 12,5 ml de tampón KH₂PO₄ 0,1. La solución resultante se agitó a 25-30 °C. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 6 y 7 añadiendo gota a gota una solución 4 M de KOH según sea necesario. El control por HPLC de la reacción indicó que la reacción se completó después de 12 horas con una conversión del 99,97 % de A mediante un análisis por HPLC. Se añadió cloruro sódico (12,5 g) y se agitó durante 30 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de una capa de celite y se concentró para dar un volumen pequeño (~5 vol). Los sólidos de producto precipitaron durante la concentración. La suspensión se calentó a 40-60 °C y se añadieron heptanos (20 ml) durante 10 minutos. La suspensión se agitó durante una noche a 20-25 °C y se filtró. La torta húmeda se secó a 50 °C durante 12 horas para proporcionar el Compuesto 437(S) en forma de un sólido de color blanco. (2,12 g, rendimiento del 85 %). Se determinó que la pureza del producto era de >99,5 % de A mediante análisis por HPLC. Se observó un único enantiómero mediante análisis por HPLC quiral. La incorporación de deuterio en la posición 5 de metino fue de ~95 % de D. HPLC (método: columna Waters Symmetry 4,6 x 50 mm 3,5 μ m C18 - método de gradiente: MeOH al 15 % + ácido fórmico al 85 % al 0,1 % en agua durante 5 min (1,25 ml/min), aumento hasta MeOH al 80 % + ácido fórmico al 0,1 % al 20 % en agua durante 5 min, aumento hasta MeOH al 15 % + ácido fórmico al 0,1 % al 85 % en agua durante 6 s seguido de un mantenimiento de 3,9 min en MeOH al 15 % + ácido fórmico al 0,1 % al 85 % en agua; longitud de onda: 274 nm); pureza de >99,5 %. Análisis por HPLC quiral (método: columna Chiralpak AD-H de 25 cm - método isocrático *n*-heptano al 75 %/isopropanol al 25 % durante 25 min a 1,25 ml/min; longitud de onda: 274 nm): tiempo de retención: 17,56 min (enantiómero principal); 15,5 min (esperado para el enantiómero secundario); pureza de >99,95 % de e.e.
15
20
25
30

35

Ejemplo 17 (referencia). Síntesis de (±) 1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421).

Esquema 21. Preparación de los Compuestos 421, 421(R) y 421(S).



5 Síntesis de (±) 1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421). Siguiendo el mismo método general que para la síntesis del Compuesto 437 en el Ejemplo 11 anterior, el Compuesto 407 (véase el Ejemplo 10) se trató con NaBH₄ en EtOD y se extrajo con CH₂Cl₂ para proporcionar el Compuesto 421.

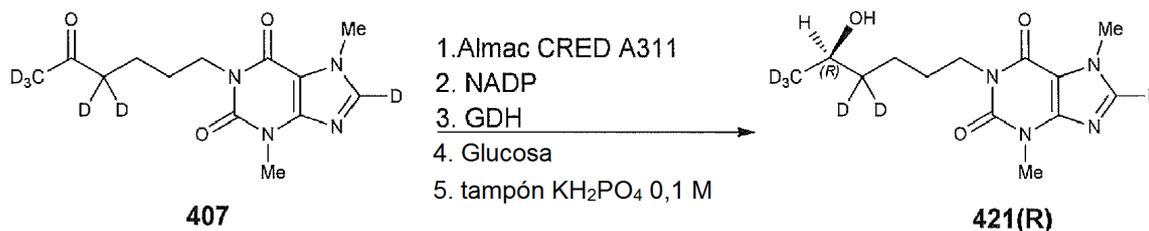
10 Ejemplo 18 (referencia). Separación quiral de (R)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421(R)) y (S)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421(S)).

15 Separación de los enantiómeros 421(R) y 421(S) a partir del (±) Compuesto 421. Una porción del Compuesto racémico 421 obtenido como se ha descrito anteriormente se separó de la misma manera que el Compuesto 437 (véase el Ejemplo 12) para proporcionar los enantiómeros separados del Compuesto 421(R) (560 mg) y el Compuesto 421(S) (520 mg).

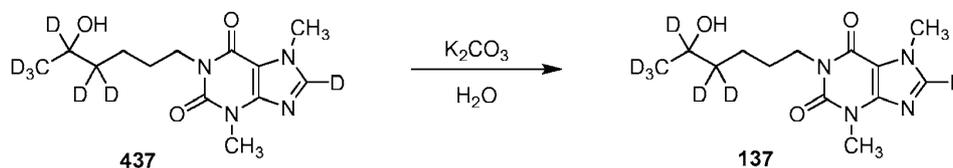
20 A. (R)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421(R)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41-1,48 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,03 (t, J = 7,3, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,69, 27,84, 29,72, 33,60, 41,14, 67,62, 107,64, 148,74, 151,51, 155,38. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,33 min; pureza >99,9 %. HPLC quiral (método: Columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/dietilamina al 0,1 % durante 40 minutos a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 24,77 min (enantiómero R); 28,16 min (esperado para el enantiómero S); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H-H₂O): 269,1; (M+H): 287,1; (M+Na): 309,3. Análisis Elemental (C₁₃H₁₄D₆N₄O₃): Calculado: C = 54,53, H = 7,04, N = 19,57. Observado: C = 54,44, H = 7,18, N = 19,32.

30 B. (S)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihexil)-3,7-dimetil-8-d-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 421(S)). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37-1,48 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,03 (t, J = 7,4, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,70, 27,84, 29,71, 33,60, 41,14, 67,61, 107,64, 148,74, 151,51, 155,38. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 3,34 min; pureza >99,9 %. HPLC quiral (método: Columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/dietilamina al 0,1 % durante 40 minutos a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 28,16 min (enantiómero S); 24,77 min (esperado para el enantiómero R); pureza de >99,9 % de e.e. MS (M+H-H₂O): 269,1; (M+H): 287,1; (M+Na): 309,3. Análisis Elemental (C₁₃H₁₄D₆N₄O₃): Calculado: C = 54,53, H = 7,04, N = 19,57. Observado: C = 54,54, H = 7,18, N = 19,31.

45 Fue destacable en el espectro ¹H RMN tanto de 421(R) como de 421(S) la ausencia de un pico en aproximadamente 7,51 ppm, indicando una ausencia de hidrógeno en la posición 2 en el sistema de anillo imidazol.

Preparación alternativa de 421(R):5 Preparación del Compuesto 421(R) a partir del Compuesto 407 usando CRED A131

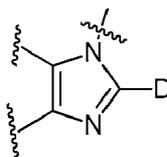
Un matraz de FR de 3 bocas de 100 ml equipado con un manto de calentamiento, un termopar J-Kem, una barra de agitación magnética, un condensador de reflujo y una sonda de pH se cargó con 407 (500 mg, 1,75 mmol), D(+) Glucosa (750 mg, 1,5 % en peso) en tampón de 10 ml (KH_2PO_4 0,1 M, pH = 7,0) y se calentó a 25-30 °C. Se añadió una solución de NADP (15 mg, 3 % en peso), GDH (3 mg, 0,6 % en peso), ALMAC CRED A311-NADP (30 mg, 6 % en peso) en tampón KH_2PO_4 0,1 M y se mantuvo la temperatura de la reacción a 25-30 °C. A ésta se le añadió 1 ml de metil-*t*-butil éter (MTBE). El pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 6 y 7 añadiendo gota a gota una solución 4 M de KOH. La reacción se controló por HPLC y se completó después de 29 horas con una conversión del 99,87 % de A por HPLC. Se añadió cloruro sódico (2,5 g, 5 % en peso) y se agitó durante 20 min. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La capa orgánica se separó, se filtró a través de un lecho de celite y se concentró para dar un pequeño volumen (~5 vol) y los sólidos de producto se precipitaron. Se añadió heptanos (5 ml) a la suspensión (a 40-60 °C) durante 5 minutos. La suspensión se agitó a 20-25 °C y se filtró. La torta húmeda se secó a 50 °C durante 12 horas para proporcionar 421(R) en forma de un sólido de color blanco. (0,422 g, rendimiento del 84 %). La pureza del producto aislado era de >99,5 % por HPLC y enantiómero individual por HPLC quiral.

Ejemplo 19 (referencia). Síntesis de (\pm)-1-(4,4,5,6,6,6- d_6 -5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 137).Esquema 22. Preparación del Compuesto 137

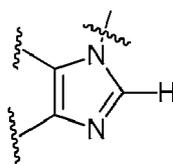
El compuesto 437 (560 mg, aproximadamente 2 mmol, véase el Ejemplo 11) se agitó con K_2CO_3 (270 mg, 2 mmol) en agua (10 ml). La mezcla se calentó a 120-130 °C para dar una solución transparente y se calentó durante una noche. La solución se extrajo con CH_2Cl_2 (1 x 50 ml, 2 x 20 ml) y la solución de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4) y se filtró. Después de la retirada del disolvente, el sólido se agitó con K_2CO_3 (140 mg, 1 mmol) en agua (10 ml) y se calentó durante una noche como anteriormente para asegurar un intercambio de deuterio-hidrógeno completo. Después de la extracción con CH_2Cl_2 (1 x 50 ml, 2 x 20 ml), la solución de CH_2Cl_2 se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2-3 %/ CH_2Cl_2 para dar 480 mg (86 %) de 137.

HPLC (método: columna Zorbax 4,6 x 50 mm SB-Aq 3,5 μm - método de gradiente ACN al 2-98 % + ácido fórmico al 0,1 % en 6,0 min con MSD en modo positivo de ESI; 0,63 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 2,51 min; pureza del 98,7 %. MS (M+H): 287,1; (M+Na): 309,0.

En general, cualquier compuesto de la invención A que tiene un grupo



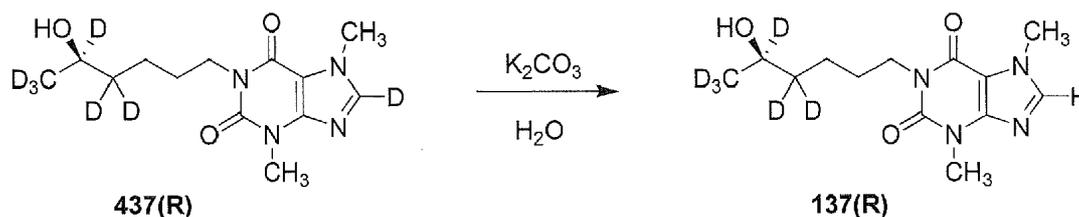
puede convertirse adicionalmente en un compuesto de la invención que tiene la misma estructura excepto por tener un grupo



por tratamiento con una base adecuada y una fuente de protones, tal como agua.

- 5 Ejemplo 20 (referencia). Síntesis de (R)-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 137(R)).

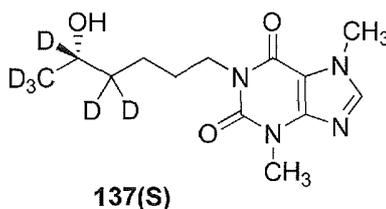
Esquema 23. Preparación del Compuesto 137(R)



- 10 Síntesis de (R)-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 137(R)). Una solución de 437(R) (650 mg, 2,26 mmol, véase el Ejemplo 12) y K₂CO₃ (320 mg, 2,3 mmol) en agua (40 ml) se calentó a 110 °C (temperatura del baño) durante 26 horas. La solución se concentró a sequedad, se disolvió de nuevo en agua (30 ml) y se calentó a 100 °C durante 6 horas más. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 50 ml). La solución orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró, se concentró y después se secó al vacío para proporcionar 565 mg de 137(R) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,38-1,48 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,99 (d, J = 0,5, 3H), 4,02 (t, J = 7,4, 2H), 7,51 (d, J = 0,6, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,65, 27,84, 29,71, 33,61, 41,13, 107,67, 141,43, 148,73, 151,50, 155,37. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 305 nm); tiempo de retención: 3,30 min; pureza >99,9 %. MS (M+H-H₂O): 269,4; (M+H): 287,1; (M+Na): 309,3. Análisis Elemental (C₁₃H₁₄D₆N₄O₃): Calculado: C = 54,53, H = 7,04, N = 19,57. Observado: C = 54,43, H = 6,93, N = 19,44.

- 25 Síntesis alternativa de (R)-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 137(R)). En un matraz de FR de 3 bocas de 3 l se cargó el Compuesto 437(R) (100 g) seguido de agua (1,0 l) y K₂CO₃ (0,25 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 ± 5 °C y se controló por ¹H RMN. La reacción se completó después de 24 horas y se trató después de 65 horas. El producto resultante se extrajo con tres veces con EtOAc y los productos sólidos de las tres extracciones se combinaron y se disolvieron de nuevo en 5 volúmenes de EtOAc a 60 °C-65 °C. Se añadió n-heptano (5,5 vol.) a 60 °C-65 °C durante 15 minutos y se enfrió a 20 °C durante una noche (16 h). La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con n-heptano (2 x 1 vol. para proporcionar el producto Compuesto 137(R) después del secado a 40 °C-50 °C. Se aisló un total de 92,4 g del Compuesto 137(R). La pureza por HPLC fue del 99,92 % (AUC) y la selectividad quiral fue del 100 % con respecto al enantiómero "S". El análisis ¹H RMN mostró un 99,2 % de "H" en la posición 8 en el anillo de 3,4,5,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona y un 99,4 % de "D" en la posición metilo.

- 35 Ejemplo 21 (referencia). Síntesis de (S)-1-(4,4,5,6,6,6-d₆-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 137(S)).

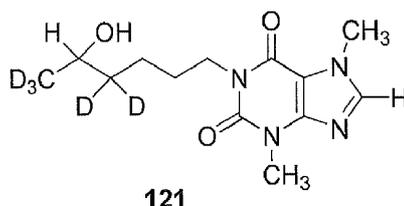


- 40 Siguiendo el mismo método general que para la síntesis del Compuesto 137(R) en el Ejemplo 20 anterior, una porción del Compuesto 437(S) (véase el Ejemplo 12) se convirtió en 310 mg del Compuesto 137(S).
- 45 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,36-1,45 (m, 2H), 1,62 (s, 1H), 1,64-1,74 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,02 (t, J = 7,3, 2H), 7,50 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 23,05, 28,24, 30,07, 33,95, 41,49, 107,92, 141,57, 148,93, 151,68, 155,53. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN

al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,34 min; pureza del 99,6 %. MS (M+H-H₂O): 269,1; (M+H): 287,1; (M+Na): 309,3. Análisis Elemental (C₁₃H₁₄D₆N₄O₃): Calculado: C = 54,53, H = 7,04, N = 19,57. Observado: C = 54,71, H = 7,28, N = 19,53.

5 Fue destacable en el espectro ¹H RMN de 137(S) la ausencia de un pico en aproximadamente 3,80 ppm, indicando una ausencia de hidrógeno en la posición metinil hidroxilo.

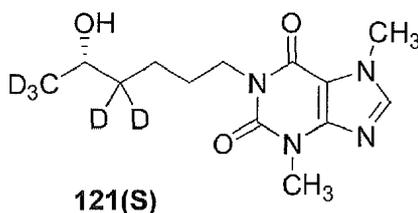
10 Ejemplo 22, Síntesis de (±)-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 121).



15 Siguiendo el mismo método general que para la síntesis del Compuesto 137 en el Ejemplo 19 anterior, una porción del Compuesto 421 (véase el Ejemplo 17) se convirtió en 2,1 g del Compuesto 121.

15 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,41-1,48 (m, 2H), 1,64-1,72 (m, 2H), 1,85 (s a, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,99 (d, J = 0,5, 3H), 4,02 (t, J = 7,3, 2H), 7,52 (d, J = 0,6, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,69, 27,82, 29,70, 33,61, 41,14, 67,55, 107,66, 141,44, 148,72, 151,49, 155,35. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,31 min; pureza del 99,3 %. MS (M+H-H₂O): 268,2; (M+H): 286,2; (M+Na): 308,1. Análisis Elemental (C₁₃H₁₅D₅N₄O₃): Calculado: C = 54,72, H = 7,07, N = 19,64. Observado: C = 54,75, H = 6,85, N = 19,54.

20 Ejemplo 24, S-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-Hidroxihexil)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 121(S)).

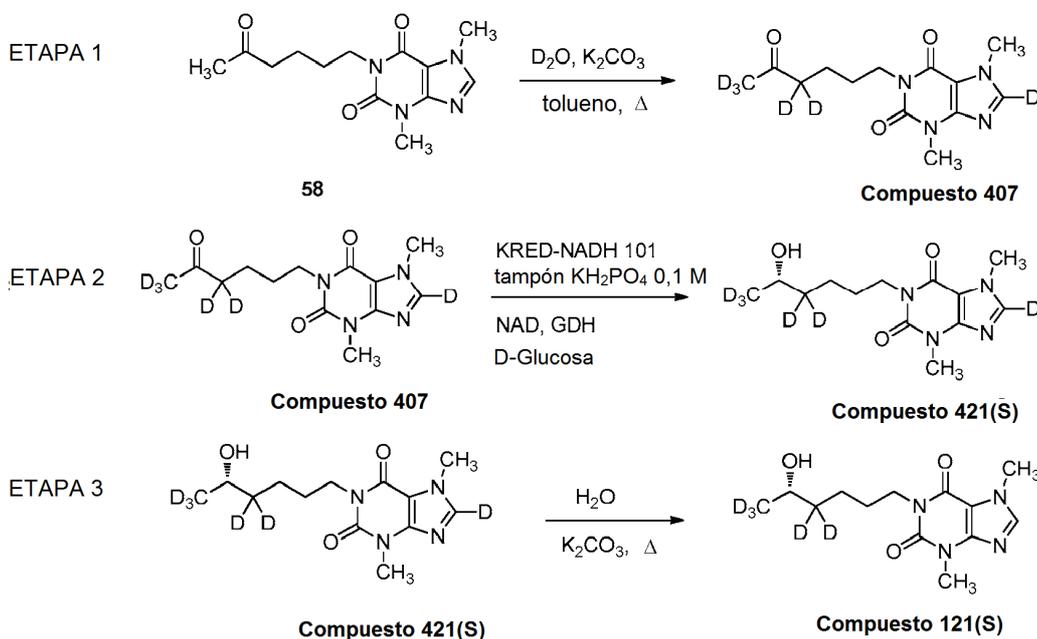


25 Siguiendo el mismo método general que para la síntesis del Compuesto 137(R) en el Ejemplo 20 anterior, una porción del Compuesto 421(S) (véase el Ejemplo 18) se convirtió en 590 mg del Compuesto 121(S).

30 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,37-1,48 (m, 2H), 1,64-1,73 (m, 2H), 1,86 (s a, 0,5H), 3,58 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,99 (d, J = 0,6, 3H), 4,02 (t, J = 7,4, 2H), 7,52 (d, J = 0,7, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 22,70, 27,84, 29,71, 33,62, 41,14, 67,59, 107,67, 141,43, 148,73, 151,50, 155,37. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,37 min; pureza del 99,5 %. HPLC quiral (método: Columna Chiralpak AD de 25 cm - método isocrático hexano al 78 %/isopropanol al 22 %/dietilamina al 0,1 % durante 40 minutos a 1,00 ml/min; Longitud de onda: 254 nm): tiempo de retención: 25,20 min (esperado para el enantiómero R); 28,78 min (enantiómero S); pureza de >99 % de e.e. MS (M+H-H₂O): 268,2; (M+H): 286,2; (M+Na): 308,1. Análisis Elemental (C₁₃H₁₅D₅N₄O₃): Calculado: C = 54,72, H = 7,07, N = 19,64. Observado: C = 54,77, H = 7,13, N = 19,59.

40 Como alternativa, el Compuesto 121(S) se sintetizó a partir de pentoxifilina (58) en un método de dos etapas de acuerdo con el Esquema 24:

Esquema 24: Preparación alternativa de S-1-(4,4,6,6,6-d₅-5-hidroxihehilo)-3,7-dimetil-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 121(S)).



- Etapa 1. Compuesto 407. Se combinó pentoxifilina (58; 1 equiv. mol) con tolueno (20 volúmenes). A la mezcla se le añadieron D₂O (1,5 volúmenes) y carbonato potásico (0,25 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo (aprox. 87 °C) durante 3-4 h. La mezcla se enfrió a 40 °C-50 °C y la capa acuosa se retiró. A la solución de tolueno restante se le añadieron D₂O (1,5 volúmenes) y carbonato potásico (0,25 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo (aprox. 87 °C) durante 3-4 h. La mezcla se enfrió a 40 °C-50 °C y la capa acuosa se retiró. A la solución de tolueno restante se le añadieron D₂O (1,5 volúmenes) y carbonato potásico (0,25 equiv.) y la mezcla se calentó a reflujo (aprox. 87 °C) durante 3-4 h. La mezcla se enfrió a 40 °C-50 °C y la capa acuosa se retiró. La capa orgánica se concentró a aprox. 5 volúmenes por debajo de 45 °C, se enfrió a 20-25 °C y después se añadió heptano (1 volumen) seguido de agitación a 20-25 °C durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con heptano seguido de secado al vacío a 40 °C-50 °C a un peso constante. El rendimiento del Compuesto 407 era aproximadamente del 90 %.
- Etapa 2. Compuesto 421(S). Un matraz de FR de 3 bocas de 12 l equipado con un manto de calentamiento, un termopar J-Kem, un agitador mecánico y una sonda de pH se cargó con glucosa (547,5 g, Aldrich lote N° 088K0039) seguido de 3,47 l de KH₂PO₄ 0,1 M, pH = 7,0 ("Tampón"; 9,5 vol). La mezcla de reacción se agitó para disolver todos los sólidos. Se añadió una mezcla del Compuesto 407 (365 g) en Tampón (2,92 l) y el recipiente se aclaró con Tampón (1,28 l). Al reactor se le añadió el aclarado. Inicialmente, la mezcla de reacción era una suspensión lechosa muy fina. Una solución de KRED-NADH-101 (3,65 g, CODEXIS lote N° 1021908WW), NAD (2,19 g, SPECTRUM lote N° YA0655), GDH (365 mg, CODEXIS lote N° 22016700017) en Tampón (1,46 l) se cargó en el reactor. El recipiente se aclaró con Tampón (2 x 0,91 l) y los aclarados se añadieron al reactor. La mezcla de reacción se calentó a 20-30 °C y se controló por un pH-metro. La mezcla de reacción se volvió transparente después de 30 minutos. El pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre 6,50 y 6,90 añadiendo gota a gota una solución 4 M de KOH según sea necesario. La reacción se controló por HPLC y se completó después de 5 horas con una conversión del 99,97 % por HPLC. La mezcla de reacción se agitó a 20-25 °C durante una noche y se calentó a 30 °C para el tratamiento.
- A la mezcla de reacción se le añadió cloruro sódico (1,825 kg) y se disolvió completamente después de agitar durante 15 minutos. El extracto se extrajo con EtOAc (10 vol). La fase orgánica contenía un gel sólido fino, que acabó en una fase separada viscosa entre las capas acuosas y orgánicas inmediatamente al agitarse ligeramente. El fango puede retenerse sobre un filtro de papel pero formó una capa impermeable fina que impidió el flujo a través del filtro. Se observó sobre una muestra que una pequeña cantidad de auxiliar de filtro (celite) adsorbió fácilmente el fango. La capa acuosa se cargó de nuevo en el reactor y se extrajo con EtOAc (10 vol). El auxiliar de filtro (100 g) se cargó en el reactor para absorber el fango. El extracto se filtró (menos de una hora) y la capa orgánica se recogió. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 vol) sin ningún problema (no se observó más fango ni emulsión). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a aprox. 10 volúmenes y el pulimento se filtró para retirar una pequeña cantidad de los sólidos inorgánicos. El filtrado se concentró adicionalmente para dar aprox. 5 volúmenes y los sólidos de producto se precipitaron. Se añadió n-heptano (8 vol) a la suspensión (a 40-60 °C) durante 30 minutos. La suspensión se agitó durante una noche a 20-25 °C y se filtró. La torta de filtro se lavó con n-heptano (2 x 1 vol). La torta húmeda (370 g) se secó a 40 °C-50 °C durante el fin de semana para proporcionar el Compuesto 421(S) en forma de un sólido de color blanco (332,0 g, rendimiento del 90,0 %). El filtrado se concentró seguido de precipitación con heptano para proporcionar un segundo extracto del Compuesto 421(S) (7,1 g, rendimiento del 1,9 %). Para comprobar el equilibrio de masas del producto, la capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (10 vol) y se proporcionaron únicamente 4,8 g del Compuesto 421(S) (rendimiento del 1,3 %) de producto en

forma de un sólido de color blanco. Las aguas madre combinadas se concentraron para proporcionar 2,0 g del Compuesto 421(S) en forma de un sólido de color amarillo (rendimiento del 0,5 %). El producto aislado era de una calidad muy alta (pureza del 100 % por HPLC) y un enantiómero individual (100/0 de S/R% por HPLC quiral) del lote principal con una incorporación del 99,5 % de "D" en la posición metilo por ^1H RMN.

5

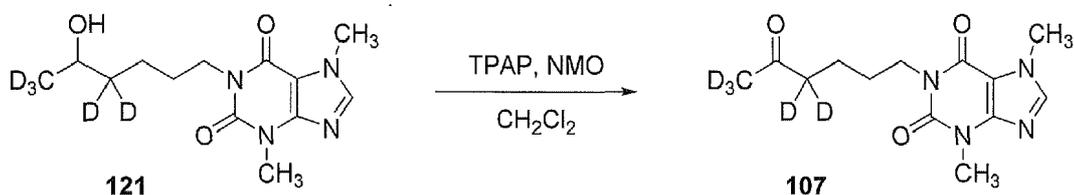
Etapa 2 (procedimiento alternativo):

[1] Un matraz de FR de 3 bocas de 12 l equipado con un manto de calentamiento, un termopar J-Kem, un agitador mecánico, un condensador de reflujo y una sonda de pH se cargó con CRED A131 (9,5 g, ALMAC lote N° IM-1311-061-1) y 2 l de solución de tampón (KH_2PO_4 0,1 M, pH = 7,0, igual que a continuación). La mezcla de reacción se agitó para disolver todos los sólidos. Se añadió en una porción una solución de glucosa (558 g, Aldrich lote N° 088K0039) en tampón (2 l) seguido de una solución de NAD (19,25 g, Spectrum lote N° YA0655) en tampón (500 ml), y una solución de GDH (1,5 g, ALMAC lote N° IM-1311-131-1) en tampón (500 ml). La mezcla de reacción inicial tenía un pH de 6,98. A la mezcla de reacción se le añadió una mezcla del Compuesto 407 en tampón (3 l) a 30 °C y el recipiente se aclaró con tampón (1,6 l). El aclarado se cargó en el reactor. El pH de la mezcla de reacción era de 6,99. La mezcla de reacción se calentó a 30 °C y se controló mediante un pH-metro. La temperatura de reacción se mantuvo de 29,0 °C a 31,5 °C y el pH de la mezcla de reacción se mantuvo entre pH 6,93 y pH 7,02 añadiendo gota a gota una solución 4 M de KOH según sea necesario. La reacción se completó después de 22 horas con una conversión del 99,96 % según se determinó por HPLC. El análisis por HPLC quiral del producto resultante mostró que la selectividad quiral era del 99,85 % con respecto al S-alcohol deseado.

[2] La mezcla de reacción se mezcló con NaCl (2 kg) y se extrajo con EtOAc (1 x 4 l y 3 x 2 l). Durante la primera extracción, se formó una capa de trapo y la mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite. No se encontraron problemas adicionales con la separación de fases después de la filtración. Los extractos orgánicos combinados se concentraron a aproximadamente 1,5 l a 50 °C-60 °C y se añadió n-heptano (2 l) para precipitar los sólidos. La suspensión se enfrió a 20 °C y se filtró. El matraz se aclaró con el filtrado para completar la transferencia. La torta de filtro se lavó con n-heptano (2 x 500 ml) y se secó durante el fin de semana a 40 °C-50 °C para proporcionar el Compuesto 421(S) (366 g, rendimiento del 94 %). El producto se analizó por HPLC (pureza del 99,95 %), HPLC quiral (99,88/0,12 S/R), y ^1H RMN (incorporación "D" al 99,5 % en la posición metilo). Etapa 3. Compuesto 121(S). En un matraz de FR de 3 bocas de 3 l, el Compuesto 421(S) (100 g) se cargó seguido de agua (1,0 l) y K_2CO_3 (0,25 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 80 ± 5 °C y se controló por ^1H RMN. La reacción se completó después de 24 horas y se trató después de 65 horas. El producto resultante se extrajo con tres veces con EtOAc y los productos sólidos de las tres extracciones se combinaron y se disolvieron de nuevo en 5 volúmenes de EtOAc a 60 °C-65 °C. Se añadió n-heptano (5,5 vol.) a 60 °C-65 °C durante 15 minutos y se enfrió a 20 °C durante una noche (16 h). La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con n-heptano (2 x 1 vol. para proporcionar el producto Compuesto 121(S) después del secado a 40 °C-50 °C. Se aisló un total de 92,4 g del Compuesto 121(S). La pureza por HPLC fue del 99,92 % (AUC) y la selectividad quiral fue del 100 % con respecto al enantiómero "S". El análisis ^1H RMN mostró un 99,2 % de "H" en la posición en el anillo de 3,4,5,7-tetrahidro-1H-purina-2,6-diona y un 99,4 % de "D" en la posición metilo.

Ejemplo 25 (referencia). Síntesis de 3,7-Dimetil-1-(4,4,6,6,6- d_5 -5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona Compuesto 107).

Esquema 25. Preparación del Compuesto 107



45 Síntesis de 3,7-Dimetil-1-(4,4,6,6,6- d_5 -5-oxohexil)-1H-purina-2,6(3H,7H)-diona (Compuesto 107). El compuesto 121 (0,49 g, 1,72 mmol, véase el Ejemplo 22) y N-óxido de N-metilmorfolina "NMO" (301 mg, 2,58 mmol) se disolvieron en CH_2Cl_2 (20 ml). Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio "TPAP" (27 mg, 0,086 mmol) y la solución se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. El análisis por TLC (EtOAc) mostró que la reacción se había completado. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc. El material se secó en un horno de vacío (50 °C) durante 4 horas para proporcionar 400 mg (82 %) del Compuesto 107. El material se purificó adicionalmente mediante cristalización (EtOAc/heptano) para dar 320 mg de 107. El análisis por RMN y LCMS no indicó ninguna pérdida de deuterio.

55 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,64-1,70 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,99 (d, J = 0,6, 3H), 4,01-4,04 (m, 2H), 7,51 (d, J = 0,6, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 20,82, 27,38, 29,69, 33,61, 40,80, 107,75, 141,42, 148,76, 151,46, 155,26. HPLC (método: columna Waters Atlantis T3 2,1 x 50 mm 3 μm C18-RP - método de gradiente ACN al 5-95 % + ácido fórmico al 0,1 % en 14 minutos (1,0 ml/min) con mantenimiento de 4 minutos en ACN al 95 %; Longitud de onda: 305 nm): tiempo de retención: 3,28 min; pureza >99,9 %. MS (M+H): 284,1; (M+Na): 306,0.

Evaluación biológica

Ejemplo 40. Estudio farmacocinético de 435(S) y otros compuestos representativos en chimpancés después de dosificación oral

5 Se disolvieron por separado 435(S)* y compuestos representativos 121(S), 137(S)*, 421(S)* y 437(S)* en agua caliente (65 °C) a una concentración [[de 10 mg/ml]]. Después se siguió el mismo protocolo descrito para el Ejemplo 39 para cada compuesto representativo.

*no parte de la presente invención.

10

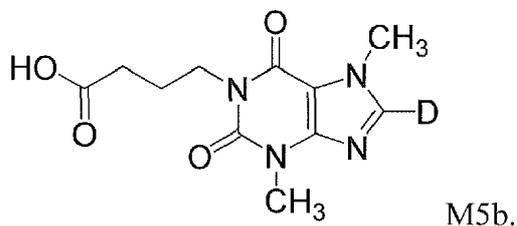
Tabla 17 i) - iv). Resultados farmacocinéticos después de administración oral en chimpancés.

i)		
Compuesto(s) medido(s) ^a	AUC ₀₋₁₂ (h*ng/ml)	
	Macho	Hembra
435(S)	354	133
121(S)	304	105
435(S) + 409	715	282
121(S)+107	553	224
M5 deuterado (M5a)	585	670
M5	630	653
ii)		
Compuesto(s) medido(s) ^a	AUC ₀₋₁₂ (h*ng/ml)	
	Macho	Hembra
435(S)	100	243
137(S)	63	163
435(S) + 409	195	435
137(S)+107	127	381
M5 deuterado (M5a)	719	754
M5	539	635
iii)		
Compuesto(s) medido(s) ^a	AUC ₀₋₁₂ (h*ng/ml)	
	Macho	Hembra
435(S)	881	947
421(S)	743	634
435(S) + 409	1130	1000
421(S)+407	979	834
M5 deuterado (M5a)	500	376
M5 deuterado (M5b)	447	350
iv)		
Compuesto(s) medido(s) ^a	AUC ₀₋₁₂ (h*ng/ml)	
	Macho	Hembra
435(S)	686	1140
437(S)	757	1178
435(S) + 409	876	1654
437(S)+407	947	1662
M5 deuterado (M5a)	562	306
M5 deuterado (M5b)	627	416
a) Masa observada mediante LC-MS/MS.		

La Tabla 17 i)-iv) muestra los resultados de la administración oral de 435(S) y de compuestos 121(S), 137(S), 421(S) y 437(S), respectivamente, en chimpancés. Para cada chimpancé, los valores de AUC₀₋₁₂ para cada uno de 121(S), 137(S), 421(S) y 437(S) son comparables con los valores de AUC₀₋₁₂ para 435(S). Asimismo, la suma de los valores AUC₀₋₁₂ para 435(S) y 409 es comparable a las sumas de los valores AUC₀₋₁₂ para cada uno de 121(S), 137(S), 421(S) y 437(S) y sus respectivos metabolitos cetona 107, 107, 407 y 407.

15

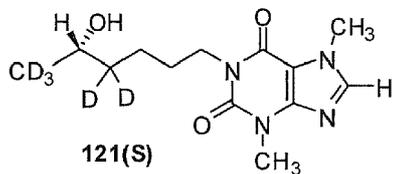
Finalmente, también se encontraron valores comparables para el metabolito M5a de 435(S) y los correspondientes metabolitos de 121(S), 137(S), 421(S) y 437(S), es decir, M5, M5, M5b y M5b (mostrado a continuación).



5 Sin descripción adicional, se cree que un especialista en la técnica puede, usando la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y poner en práctica los usos médicos reivindicados. Debe entenderse que el análisis y ejemplos anteriores presentan simplemente una descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas. Será evidente para los especialistas en la técnica que
10 pueden hacerse diversas modificaciones sin alejarse del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la siguiente fórmula:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado es al menos 5000.

10 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado es al menos 6000.

15

4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado es al menos 6600.

20 5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto comprende menos del 10 % del otro estereoisómero.

6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que el compuesto comprende menos del 5 % del otro estereoisómero.

25 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada entre nefropatía diabética, nefropatía hipertensiva o claudicación intermitente en la base de enfermedad arterial oclusiva crónica de las extremidades.

30

9. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para su uso en el tratamiento de enfermedad renal crónica.

35 10. El compuesto para el uso de la reivindicación 9, en el que la enfermedad renal crónica es glomerulonefritis, glomeruloesclerosis segmentaria focal, síndrome nefrótico, uropatía de reflujo, o enfermedad renal poliquística.

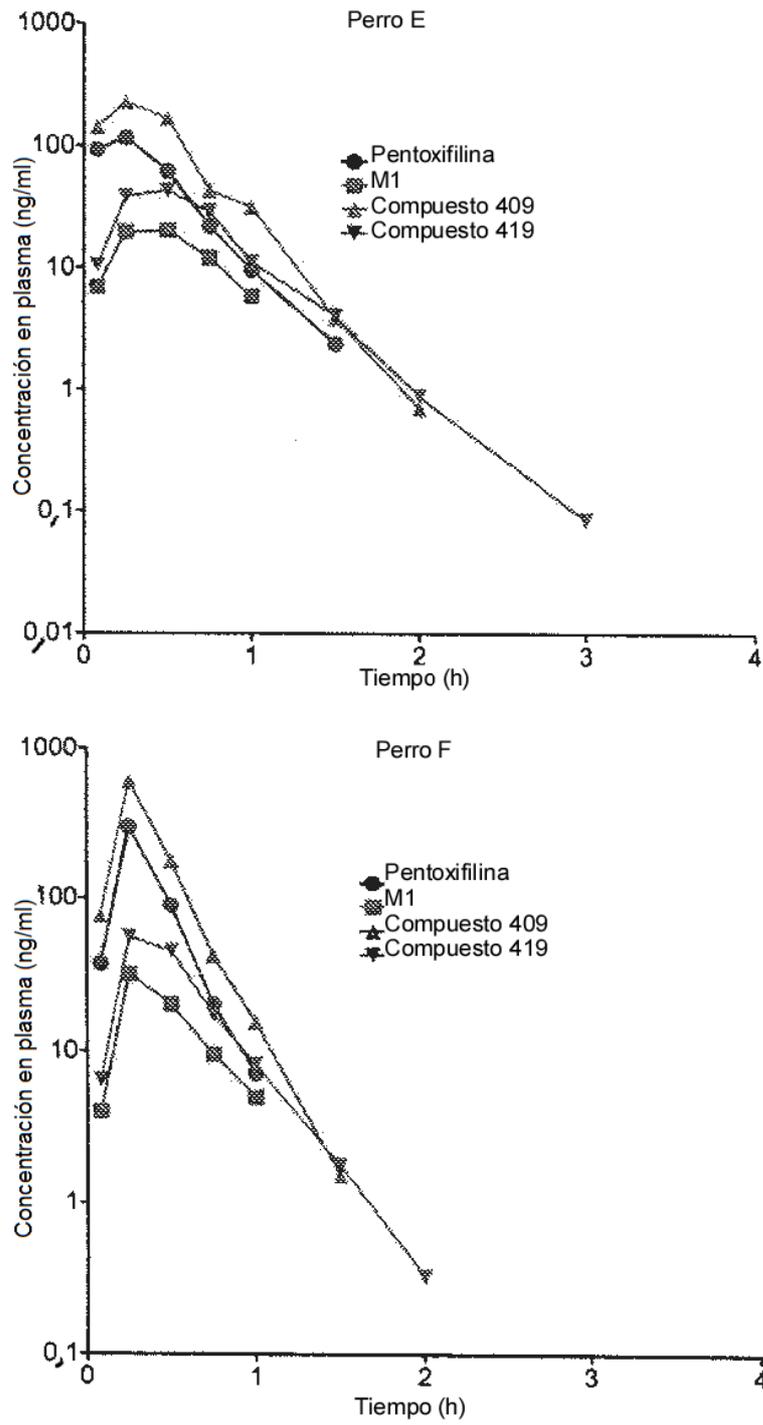


FIG. 1A

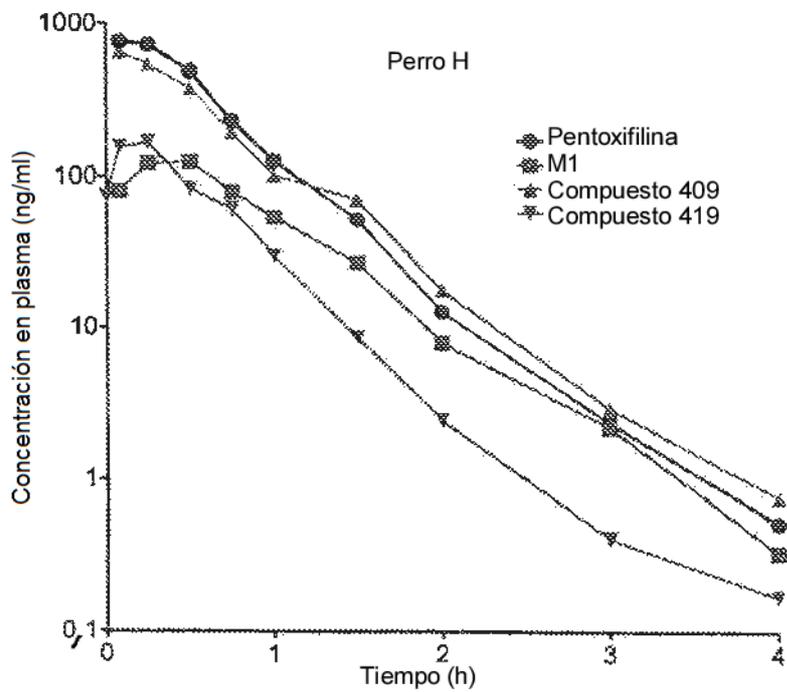
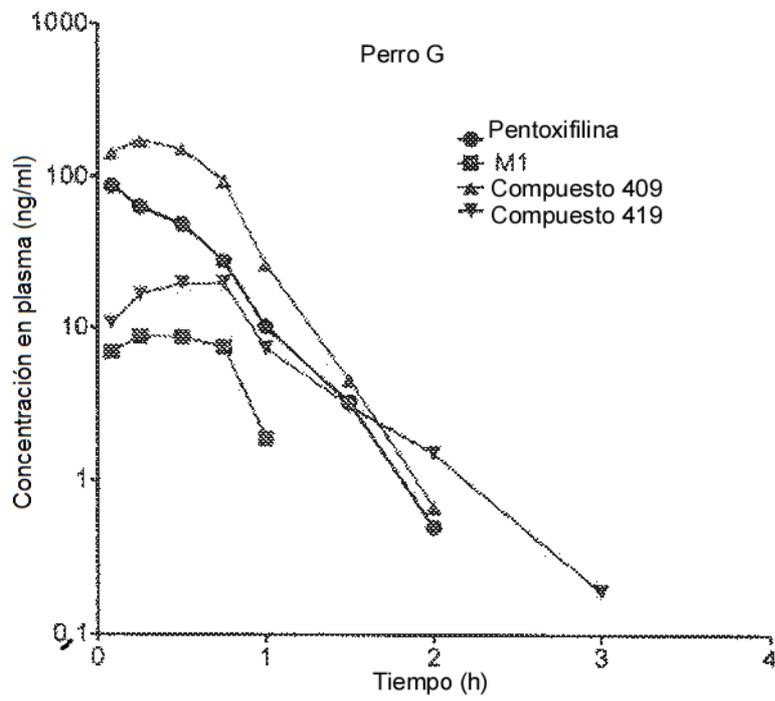


FIG. 1B

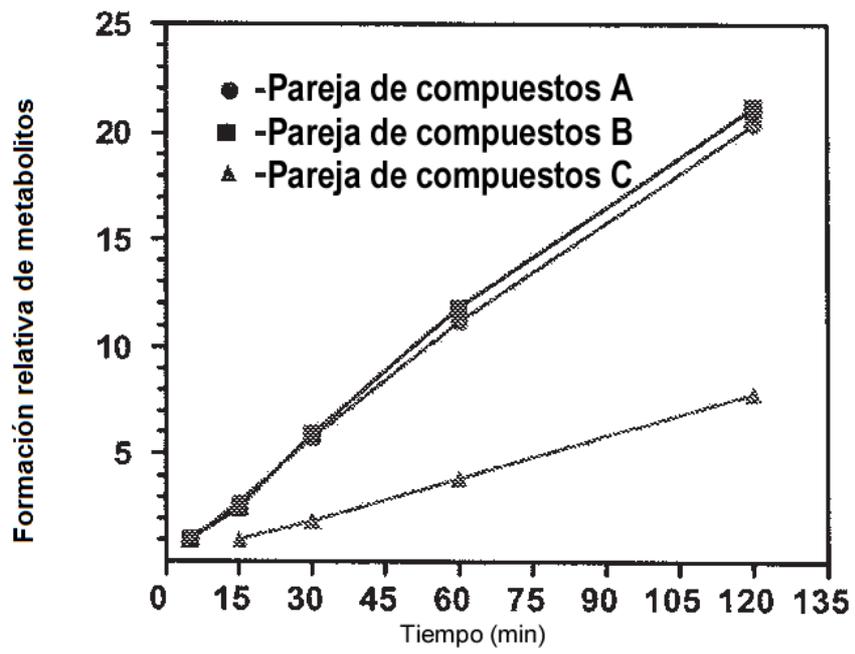


FIG. 2

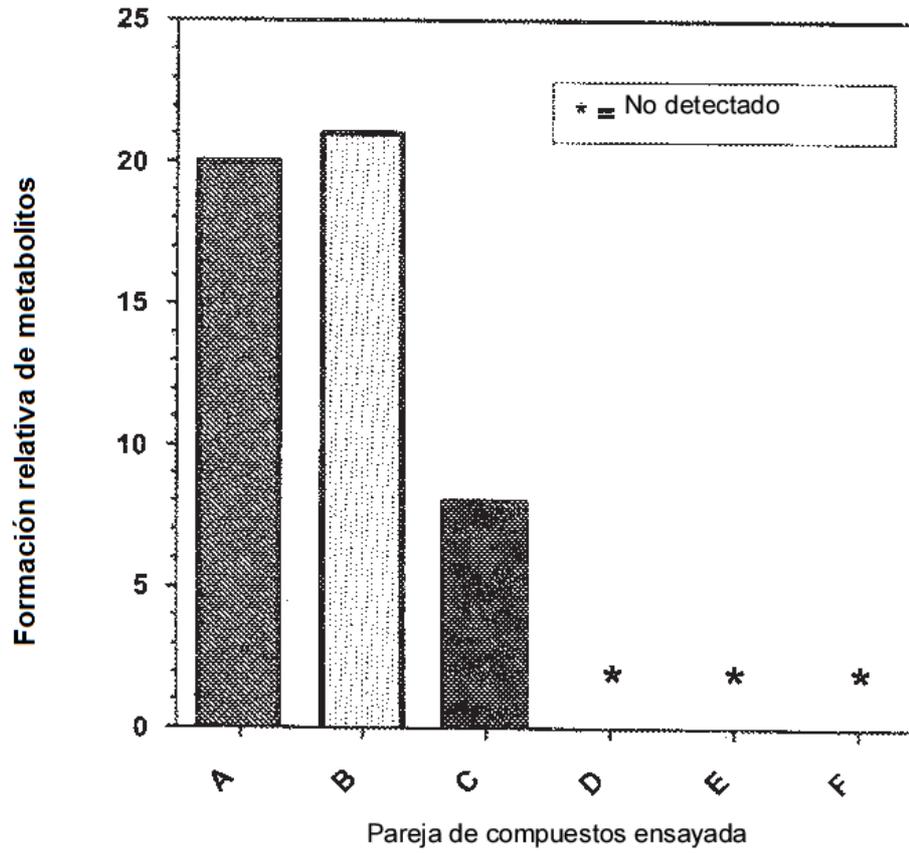


FIG. 3

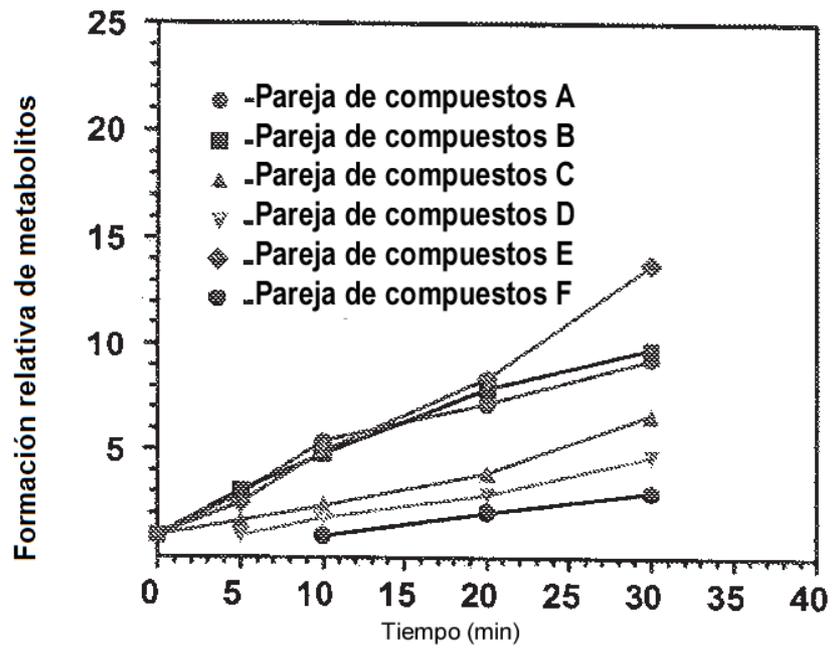


FIG. 4

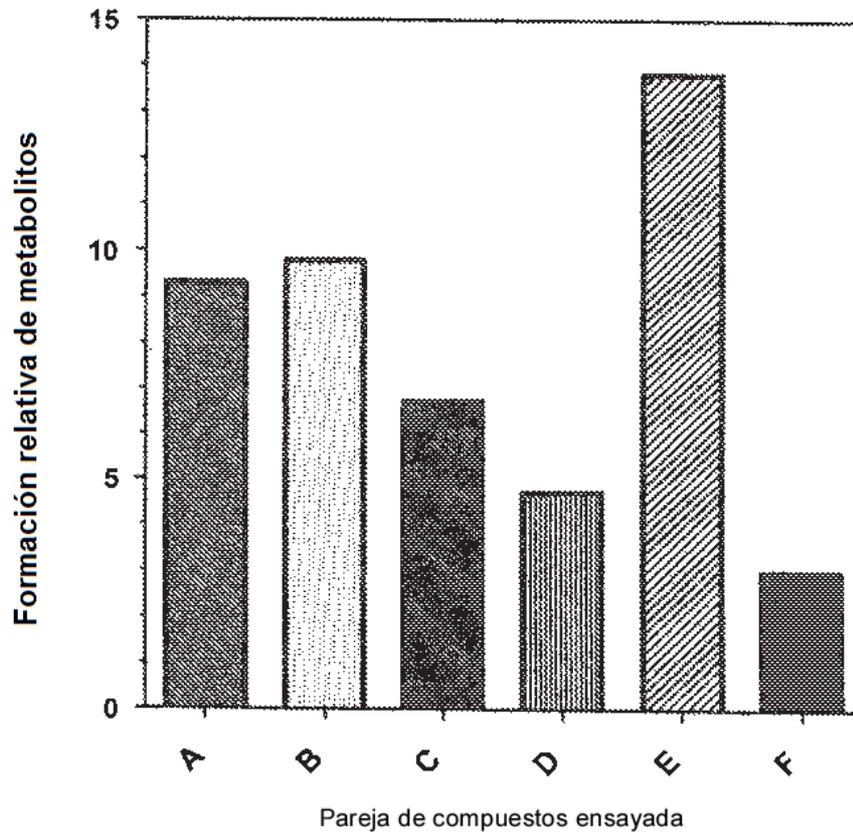


FIG. 5