

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 319**

51 Int. Cl.:

**C07B 59/00** (2006.01)

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/5025** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.05.2012 E 12724430 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.03.2016 EP 2705013**

54 Título: **Derivados de pentilenotetrazol**

30 Prioridad:

**04.05.2011 US 201161482533 P**

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

**09.08.2016**

73 Titular/es:

**BALANCE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)  
1250 Bayhill Drive, No.125  
San Bruno, CA 94066 , US**

72 Inventor/es:

**LIEN, LYNDON**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

Observaciones :

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

**ES 2 579 319 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 de pentilenotetrazol

## Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

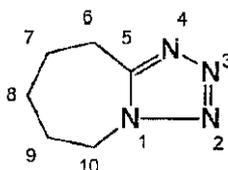
5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de los EE.UU. No. 61/482.533, presentada el 4 de mayo de 2011.

## Campo

10 Se proporcionan compuestos de pentilenotetrazol (PTZ) isotópicamente enriquecido y sus sales farmacéuticamente aceptables. También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria que comprenden los compuestos, los compuestos para el uso en el tratamiento de ciertas enfermedades, y para el uso en la mejora del deterioro cognitivo en un individuo, por ejemplo, en un individuo con síndrome de Down.

## Antecedentes

15 Desde que se citó como un tratamiento posible para la esquizofrenia en los últimos 1930, el pentilenotetrazol (PTZ) se ha usado como terapia para varias enfermedades y estados que implican al sistema nervioso central, tales como confusión senil, depresión, vértigo, etc., además de ser usado como estimulante circulatorio y respiratorio y supresor de la tos. El PTZ tiene la siguiente fórmula:



20 El PTZ es conocido por nombres comerciales y sinónimos que incluyen METRAZOL, CARDIAZOL, pentetrazol, entre otros. En 1982, la U.S. Wood and Droga Administración retiró su aprobación para la comercialización del PTZ en los Estados Unidos y requirió que se proporcionara evidencia de la eficacia en apoyo de las reivindicaciones hechas para el PTZ usado solo o en combinación con otros agentes. Véase, 47 Federal Register 19208 (Muy 4, 1982).

25 Se cree que el PTZ bloquea o reduce el paso de iones a través del canal de iones asociado con receptores del ácido gamma-amino butírico de tipo A (GABA<sub>A</sub>). El GABA es el neurotransmisor inhibitorio principal en el sistema nervioso central. El GABA, en ausencia de PTZ y otros bloqueadores del canal, antagonistas del receptor GABA<sub>A</sub> y/o moduladores alostéricos, se une al receptor GABA<sub>A</sub> conduciendo a la abertura del canal receptor y al paso de iones cloruro a través del canal.

30 El trabajo reciente ha mostrado que la administración de PTZ puede conducir a la mejora del aprendizaje y la memoria. Por ejemplo, en un modelo de ratón transgénico de síndrome de Down, dosis diarias de PTZ generaron mejoras de aprendizaje que duraban meses después de que los ratones fueron expuestos por última vez a PTZ, Véase, por ejemplo, Fernandez et al., 2007, Nature Neuroscience 10(4):411-413; Rueda et al., 2008, Neuroscience Letters 433 (1):22-27; y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 2008/0009475, publicada el 10 de enero de 2008. El pentilenotetrazol y compuestos relacionados se describen en el documento WO2007/139818 A2 como agentes farmacéuticos que muestran actividad como estimulante respiratorio y del sistema nervioso central.

35 La concentración máxima de PTZ en sangre generalmente ocurre 10 minutos después de la administración intravenosa (IV) o intraperitoneal (IP). El PTZ tiene alta biodisponibilidad después de la administración oral (PO), y los máximos niveles en sangre generalmente ocurren en aproximadamente 30 a 60 minutos cuando el PTZ se administra oralmente. El PTZ cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Tiene relativamente corta semivida en plasma de alrededor de 60 minutos. Después de la administración a ratones, ratas, perros, seres humanos y otros sistemas vivos, el PTZ sufre metabolismo oxidativo, una clave determinante de la corta semivida del PTZ. Hay varios metabolitos que se han caracterizado para PTZ, por lo menos 2 de estos son variantes oxidadas de PTZ y dan cuenta de alrededor del 60% del producto eliminado. Estos metabolitos son 6-hidroxipentetrazol y 8-hidroxipentetrazol. La oxidación probablemente se lleva a cabo por enzimas de la superfamilia citocromo P450.

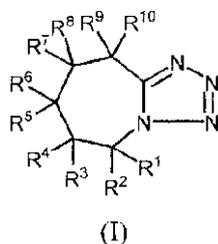
45 Incrementar la frecuencia de la dosis o las cantidades dosificadas de PTZ en aplicaciones terapéuticas para compensar su relativamente corta semivida in vivo requiere cuidadosas consideraciones en vista de que sus efectos secundarios, que incluyen ataques epilépticos y convulsiones, son motivados por la C<sub>max</sub>. El PTZ puede provocar también significativos efectos inhibidores dependientes de la dosis en la actividad metabólica de enzimas que incluyen CYP450 y otros miembros de esta superfamilia, que potencialmente podrían ser perjudiciales cuando, por ejemplo, el PTZ se co-administra con otros fármacos.

Se buscan nuevas terapias que tengan un beneficio terapéutico similar o mejorado al del PTZ. Estarían incluidos en

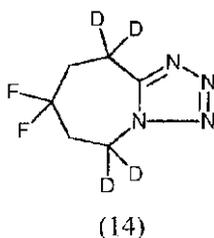
tales terapias buscadas, por ejemplo, compuestos que exhiben una semivida in vivo más larga que la del PTZ.

**Breve resumen**

En ciertas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto que tiene la fórmula I:



- 5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable; en la que:  
 cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, en la que cada por lo menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> no es hidrógeno, y  
 en la que cuando cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es hidrógeno, por lo menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es distinto de deuterio.
- 10 Se describe aquí que un compuesto que tiene la Fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en compuestos 1-8. En algunas realizaciones, el compuesto que tiene Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en compuestos 1, 2 y 4.  
 Se describe aquí que en un compuesto de referencia de Fórmula I, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se pueden seleccionar cada uno independientemente de hidrógeno y flúor.
- 15 Se describe aquí que un compuesto de referencia que tiene la Fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en compuestos 9-13.  
 Se describe aquí que un compuesto de referencia que tiene la Formula I puede ser



- 20 En algunas realizaciones, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto que tiene la Fórmula I y un excipiente farmacéuticamente aceptable.  
 En otras realizaciones, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende de 0,1 mg a 1 g del compuesto que tiene la Fórmula I y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, la forma de dosis unitaria es apropiada para la administración oral a un ser humano.
- 25 En otras realizaciones más, se proporciona el compuesto de Fórmula I para uso en los métodos que comprenden administrar una cantidad del compuesto. En ciertas realizaciones, se proporciona el método para incrementar el flujo sanguíneo, ritmo cardiaco, o ritmo respiratorio en un individuo que lo necesite, que comprende administrar una cantidad de un compuesto como se describe aquí al individuo efectiva para aumentar el flujo sanguíneo, ritmo cardiaco, o ritmo respiratorio. En algunas realizaciones, el método es para la supresión de la tos en un individuo. En otras realizaciones más, se proporciona un método de tratamiento de la senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa, arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilidad, un trastorno leve del comportamiento, irritabilidad, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo, incontinencia, o sus síntomas, que comprende administrar un compuesto como se describe aquí a un individuo con senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa, arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilidad, leve trastorno de la conducta, irritabilidad, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo o incontinencia, efectivo para
- 30 tratar la senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa,
- 35

arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilidad, trastorno leve del comportamiento, irritabilidad, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo, incontinencia, o sus síntomas.

5 En ciertas realizaciones, se proporciona el compuesto de Fórmula I para uso en un método para mejorar la función cognitiva en un individuo con síndrome de Down, fenilcetonuria, neurofibromatosis de tipo 1, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, síndrome de Rett, síndrome de alcoholismo fetal, un trastorno del espectro autista, alteración del ritmo circadiano, enfermedad de Alzheimer, o demencia, comprendiendo el método administrar una cantidad de un compuesto como se describe aquí al individuo efectiva para mejorar la función cognitiva.

10 En otras realizaciones, se proporciona aquí un compuesto que tiene la Fórmula I para uso como estimulante circulatorio o respiratorio, o como un supresor de la tos. En algunas realizaciones, el compuesto tal como se describe aquí es para uso en el tratamiento de la senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa, arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilidad, trastorno leve del comportamiento, irritabilidad, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo o incontinencia, o sus síntomas. En ciertas realizaciones, el compuesto tal como se describe aquí es para uso en la mejora de la función cognitiva en un individuo con síndrome de Down, fenilcetonuria, neurofibromatosis de tipo 1, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, síndrome de Rett, síndrome de alcoholismo fetal, un trastorno del espectro autista, alteración del ritmo circadiano, enfermedad de Alzheimer o demencia.

### Breve descripción de los dibujos

LA FIG. 1 proporciona un espectro de  $^2\text{H}$  RMN usado en el análisis del compuesto 1 ejemplar como se describe en el Ejemplo 1 a continuación.

20 LA FIG. 2 proporciona un espectro de  $^{19}\text{F}$  RMN usado en el análisis del compuesto de referencia 11 ejemplar como se describe en el Ejemplo 4 a continuación.

LA FIG. 3 proporciona un espectro de  $^2\text{H}$  RMN usado en el análisis del compuesto de referencia 14 ejemplar como se describe en el Ejemplo 5 a continuación.

### Descripción detallada

25 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados aquí tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por uno de experiencia media en la técnica a la que pertenece esta descripción. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término aquí, las de esta sección prevalecen a menos que se indique lo contrario.

30 A menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa como "H" o "hidrógeno", o cuando una posición en una estructura química proporcionada aquí está implícitamente ocupada por un átomo de hidrógeno, se entenderá que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica natural.

35 También a menos que se indique lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es por lo menos 3.340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es 0,015% (es decir, por lo menos el 50,1% de incorporación de deuterio).

La expresión "substitución de deuterio" como se usa aquí se refiere a la substitución de uno o más átomos de hidrógeno en una molécula por átomos de deuterio.

40 Las expresiones "isotópicamente enriquecido" o "enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí se refieren a un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo o a un compuesto que contiene por lo menos un átomo que tiene una composición isotópica distinta de la composición isotópica natural de ese átomo. Por ejemplo, en un compuesto como se proporciona aquí, cuando se designa que una posición tiene deuterio, se entenderá que la abundancia de deuterio en esa posición es substancialmente mayor que la abundancia natural de deuterio, que es aproximadamente 0,015%. El "enriquecimiento isotópico" se puede expresar en términos del porcentaje de incorporación de una cantidad de un isótopo específico en un átomo dado en una molécula en lugar de la abundancia isotópica natural del átomo. Por ejemplo, el enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición dada quiere decir que el 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. El "enriquecimiento isotópico" de los compuestos proporcionados aquí se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por uno de experiencia media en la técnica, incluyendo la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

50 La expresión "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí quiere decir la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado dentro de una molécula.

El término "isotópologo" tal como se utiliza aquí se refiere a una especie de un compuesto específico que difiere de otra especie del compuesto dado sólo en su composición isotópica, o nivel de enriquecimiento isotópico, en una o más posiciones, por ejemplo, H vs. D.

La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una composición que se formula para uso farmacéutico.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" tal como se usa aquí se refiere a un componente que es compatible con otros ingredientes de una composición farmacéutica y es apropiado para uso en contacto con tejidos de un sujeto sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otras complicaciones, acorde con una razonable relación beneficio/riesgo.

Como se usa aquí, una "sal farmacéuticamente aceptable" quiere decir cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Una sal se forma entre un grupo básico de un compuesto y un ácido, o entre un grupo ácido de un compuesto y una base.

Los ácidos comúnmente empleados para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitados a ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, y ácido acético.

Las bases comúnmente empleadas para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a bases inorgánicas tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc, e hidróxido de sodio, así como bases orgánicas tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, que incluyen pero no están limitadas a L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxiethyl)morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxiethyl)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

Una sal farmacéuticamente aceptable de este modo incluye, pero no está limitada a sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato,  $\beta$ -hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, y mandelato.

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva", tal como se usa aquí se refiere a una dosis suficiente para producir un resultado deseado, en la que el resultado deseado es generalmente (i) una mejora o alivio, si no el cese completo, de uno o más síntomas de la enfermedad o estado que se está tratando, particularmente los síntomas del deterioro cognitivo, por ejemplo, de memoria, capacidad de aprendizaje, y similares, o (ii) una mejora medible de la función cognitiva como se determina en un ensayo de evaluación apropiada que analiza algún aspecto relacionado con la cognición. La expresión también se refiere a una cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina o médico clínico.

Tal como se usa aquí, el término "solvato" quiere decir un compuesto que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol, o similares, unidos por fuerzas intermoleculares no covalentes. Se emplea el término "hidrato" cuando el disolvente es agua. Los solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables son complejos de un compuesto con una o más moléculas de disolvente o agua, o de 1 a alrededor de 100, o de 1 a alrededor de 10, o de 1 a alrededor de 2, 3, o 4 moléculas de disolvente o agua.

El término "profármaco" tal como se usa aquí, se refiere a un compuesto que se convierte fácilmente in vivo en un compuesto de Fórmula I como se proporciona aquí ("compuesto original"). Los profármacos pueden tener ventajas sobre los compuestos originales, tales como, por ejemplo, que tienen una mejor biodisponibilidad o mayor solubilidad en composiciones farmacéuticas. Un profármaco se puede convertir en el fármaco original por diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica.

La expresión "compuestos estables", tal como se usa aquí, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación, y que mantienen la integridad de los compuestos durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados aquí (por ejemplo, la formulación en forma de una composición farmacéutica, compuestos intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratar una enfermedad o estado sensible a agentes terapéuticos).

Un "sujeto" tal como se usa aquí, quiere decir un animal, preferentemente un mamífero, que incluye, por ejemplo, ratón, rata, conejo, perro, gato, conejillo de indias, cabra, vaca, caballo, cerdo, oveja, mono, primate, simio, o ser humano. El término "individuo" tal como se usa aquí es cuando el sujeto es un ser humano.

5 El término "trastorno" tal como se usa aquí se refiere a cualquier estado anormal del cuerpo humano o animal, o de sus partes que deteriora el funcionamiento normal. Un trastorno se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos.

10 Tal como se usa aquí, "tratar", "tratando" o "tratamiento" se refieren a por lo menos una mejora de los síntomas asociados con la enfermedad o estado que padece el sujeto, en el que se usa mejora en un sentido amplio para referirse a por lo menos una reducción de la magnitud de un parámetro, por ejemplo, síntoma, asociado a la enfermedad o estado a tratar, tales como deterioro de la memoria o capacidad de aprendizaje o confusión mental o depresión u otra función cognitiva. Como tal, el tratamiento también incluye situaciones en las que la enfermedad o estado, o por lo menos los síntomas asociados a la misma, son completamente inhibidos, por ejemplo, impedida su aparición, o detenidos, por ejemplo, terminados, de manera que el sujeto ya no sufre la enfermedad o estado, o por lo menos los síntomas que caracterizan a la enfermedad o estado. Se entenderá que cuando "tratar", "tratando" o 15 "tratamiento" se usa en el contexto de tratar el deterioro cognitivo, los términos se refieren a la mejora de la cognición, por ejemplo, como se puede determinar en un ensayo de evaluación apropiado.

El término "deterioro cognitivo", tal como se usa aquí, se refiere a su deterioro, a menudo, pero no siempre, desde la primera infancia, de por lo menos una función cognitiva, tal como un deterioro de la memoria, el deterioro en la capacidad de aprendizaje, etc.

20 La expresión "régimen de dosificación", tal como se usa aquí se refiere a una cantidad especificada de compuesto administrada por unidad de tiempo y la duración de la dosificación (por ejemplo, 3 veces/día durante 7 días).

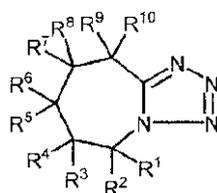
25 La expresión "alrededor de" tal como se utiliza aquí está prevista para calificar los valores numéricos que modifica la expresión, que denotan tal valor como variable dentro de un margen de error. Cuando se menciona sin margen particular de error, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un gráfico o una tabla de datos, la expresión "alrededor de" se debe entender que significa ese intervalo que incluiría el valor mencionado y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o hacia abajo esa cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

Cuando se describen los intervalos de valores, y se usa la notación "de  $n_1$  a  $n_2$ " o " $n_1$ - $n_2$ ", en las que  $n_1$  y  $n_2$  son números, entonces, a menos que se especifique lo contrario, esta notación se pretende que incluya los números mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores finales.

### 30 **Compuestos**

35 Los derivados de PTZ con incrementada estabilidad metabólica, en ciertas realizaciones, pueden proporcionar beneficios terapéuticos sobre el PTZ, por ejemplo, (a) mejorando la conformidad del sujeto disminuyendo el número de dosis necesarias para conseguir el efecto terapéutico del PTZ, (b) disminuyendo la cantidad de una dosis necesaria para conseguir el efecto terapéutico del PTZ y/o reduciendo la aparición de potenciales efectos adversos, (c) creando un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para polifarmacia, tanto si la polifarmacia es intencionada o no, y/o (d) atenuando la variabilidad entre pacientes debido al polimorfismo en enzimas que normalmente metabolizan el PTZ. Los compuestos que tienen una o todas estas características comparados con el PTZ son deseables, y se proporcionan aquí.

En un aspecto, se proporciona aquí un compuesto que tiene la fórmula I:



40 En la Fórmula I, cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, en la que por lo menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> no es hidrógeno, y en la que cuando cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es hidrógeno, por lo menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> no es deuterio.

45 Se describe aquí un compuesto de Fórmula I en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se puede seleccionar independientemente cada uno de hidrógeno y deuterio; o en el que R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno deuterio. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno hidrógeno; o en el que R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno deuterio. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona

5 independientemente de hidrógeno y deuterio, o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno; o en el que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno deuterio. R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno; o en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno deuterio. R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno; o en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son cada uno deuterio.

En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí compuestos que tienen la estructura de PTZ en la que uno o más hidrógenos están remplazados por un deuterio.

En ciertas realizaciones, se proporciona un isotópologo deuterado de PTZ.

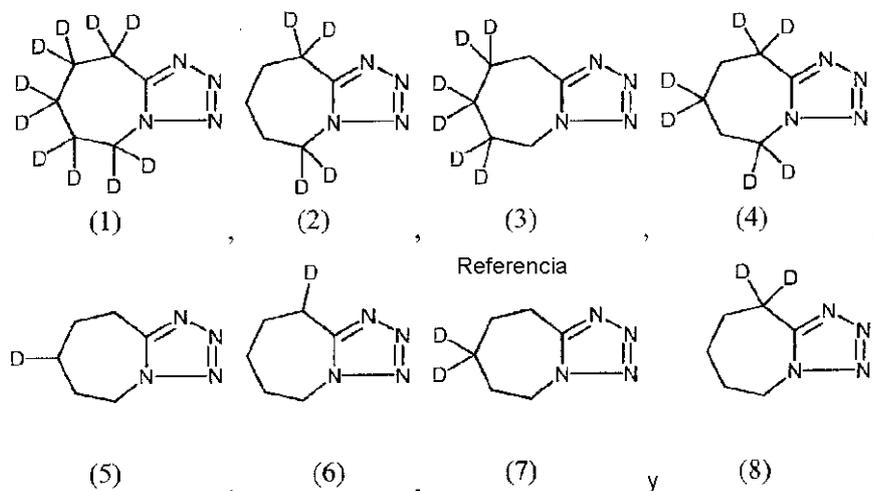
10 El deuterio (denominado "D" en ciertas fórmulas aquí) es un isótopo estable no radioactivo de hidrógeno. Una característica del deuterio es que forma enlaces particularmente fuertes con el carbono, generalmente de alrededor de seis a diez veces más estables que el enlace correspondiente del hidrógeno con el carbono. La exposición general y la incorporación de deuterio es segura dentro de los niveles potencialmente conseguidos por el uso de los compuestos proporcionados aquí como agentes terapéuticos.

15 Se reconocerá que ocurre alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. De este modo, típicamente, cualquier preparación de un compuesto, por ejemplo, PTZ, contendrá intrínsecamente pequeñas cantidades de isotópologos deuterados. La concentración de isótopos de hidrógeno estables naturalmente abundantes, a pesar de esta variación, es pequeña y carece de importancia en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos proporcionados aquí.

20 Un isotópologo deuterado de PTZ como se proporciona aquí, puede, por ejemplo, tener un factor de enriquecimiento isotópico mínimo de por lo menos 3000 (un enriquecimiento de deuterio del 45%) para cada deuterio designado en el isotópologo. En otras realizaciones, un isotópologo deuterado de PTZ como el proporcionado aquí tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 4000 (60% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 4500 (67,5% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 5000 (75% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 5500 (82,5% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 6000 (90% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 6.333,3 (95% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 6.466,7 (97% de enriquecimiento de deuterio), por lo menos 6600 (99% de enriquecimiento de deuterio), o por lo menos 6.633,3 (99,5% de enriquecimiento de deuterio).

30 La cantidad relativa de deuterio en los isotópologos deuterados de PTZ proporcionados aquí dependerá de varios factores incluyendo la pureza isotópica de los reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y de la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. En ciertas realizaciones, para un isotópologo deuterado dado de PTZ proporcionado aquí, la cantidad relativa de otros isotópologos será menos de 49,9% de los isotópologos en su totalidad. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotópologos en su totalidad será menos de 47,5%, menos de 40%, menos de 32,5%, menos de 25%, menos de 17,5%, menos de 10%, menos de 5%, menos de 3%, menos de 1%, o menos de 0,5%.

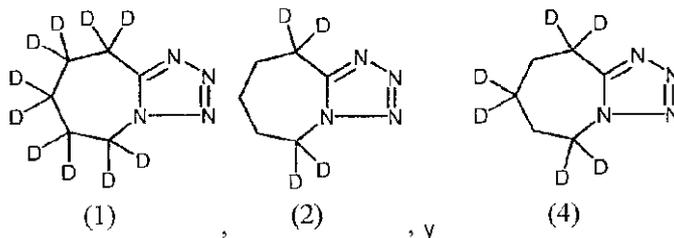
35 En algunas realizaciones, se proporciona aquí un compuesto de Fórmula I, seleccionado del grupo que consiste en los siguientes compuestos:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

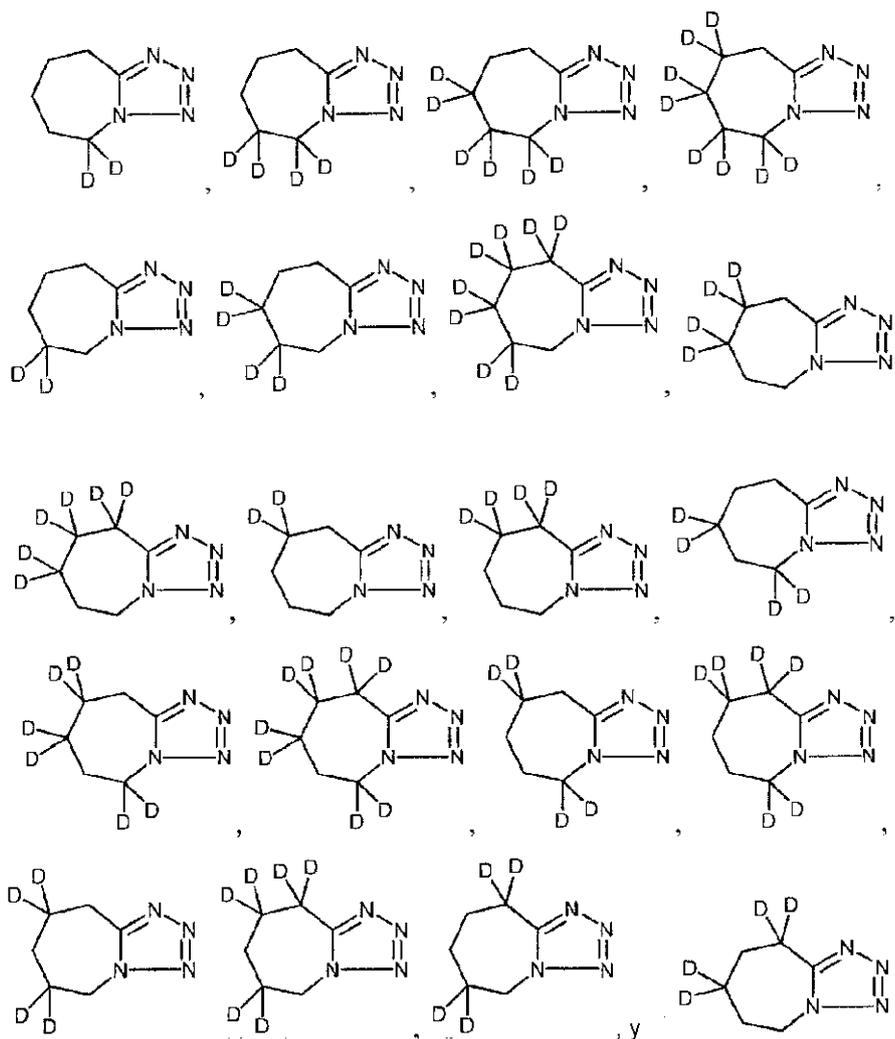
40 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los siguientes

compuestos:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona del grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



Se describe aquí que en un compuesto de referencia de Fórmula I cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno y flúor.

10 Se describe aquí que  $R^5$  y  $R^6$  pueden ser cada uno flúor. Se describe aquí que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  se puede seleccionar independientemente de hidrógeno y flúor, o  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  puede ser cada uno hidrógeno.

15 Se describe aquí que  $R^9$  y  $R^{10}$  pueden ser cada uno flúor. Se describe aquí que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno y flúor, o  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $R^8$  pueden ser cada uno hidrógeno.

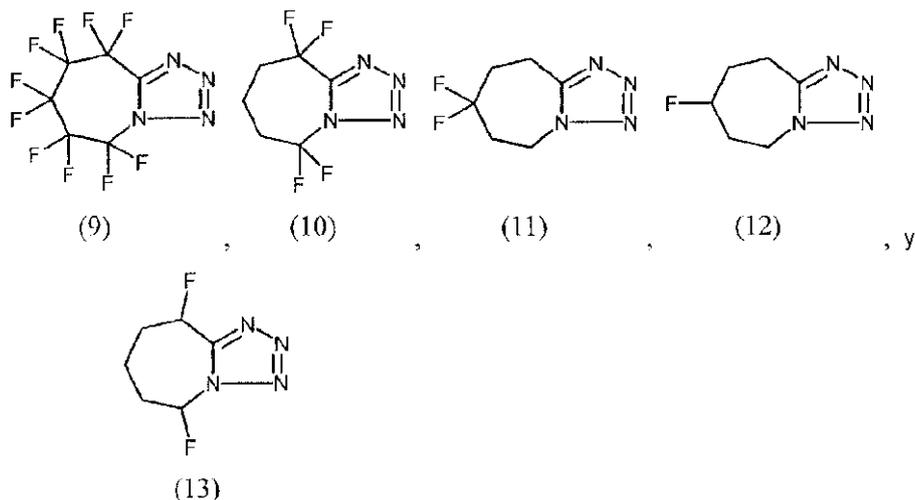
Se describe aquí que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser cada uno flúor. Se describe aquí que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno y flúor, o R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno hidrógeno.

Se describe aquí que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser cada uno flúor. Se describe aquí que R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se pueden seleccionar independientemente de hidrógeno y flúor, o R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> pueden ser cada uno hidrógeno.

5 Se describe aquí que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> pueden ser cada uno flúor.

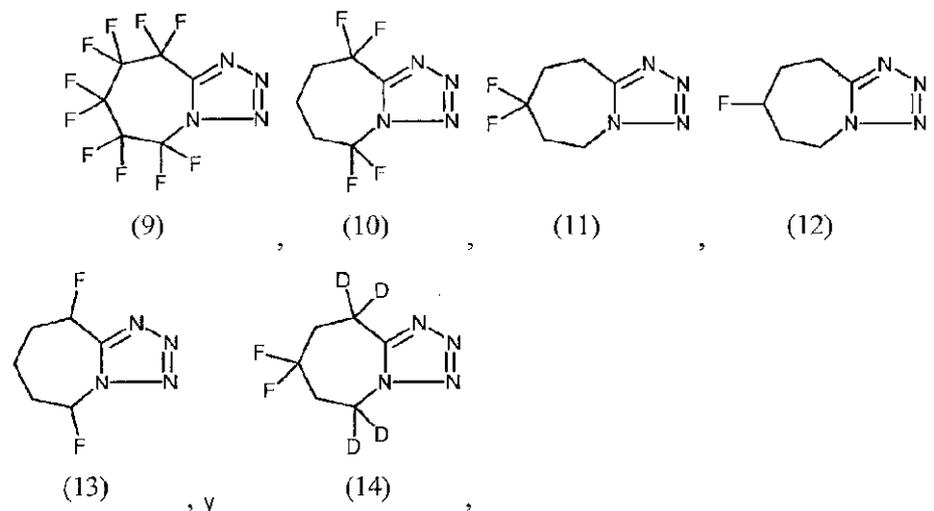
Se describe aquí que cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es deuterio y cada uno de R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> puede ser flúor.

Se describe aquí que un compuesto de referencia se puede seleccionar del grupo que consiste en:



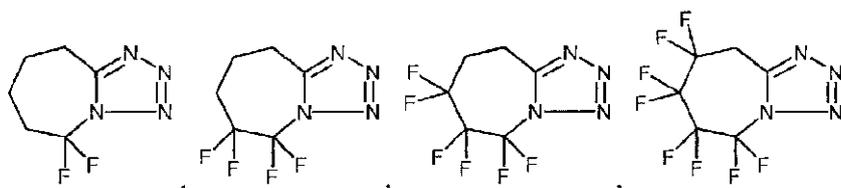
o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

10 Se describe aquí que un compuesto de referencia se puede seleccionar del grupo que consiste en:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Se describe aquí que un compuesto de referencia de Fórmula I se puede seleccionar del grupo que consiste en los siguientes compuestos, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



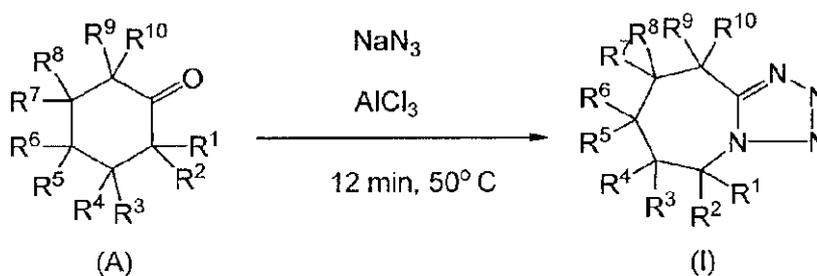
5 Sin desear estar vinculados a ninguna teoría o mecanismo en particular, en ciertas realizaciones, se cree que uno o más compuestos de Fórmula I proporcionados aquí, cuando se administran a una población de individuos, exhiben una disminuida variación entre individuos de niveles en plasma comparado con la variación entre individuos de niveles en plasma de PTZ no fluorado no deuterado cuando se administra a una población de individuos con una dosis unitaria equivalente. En ciertas realizaciones, se cree que uno o más compuestos de Fórmula I proporcionados aquí, cuando se administran a una población de individuos, exhibirá niveles en plasma medios mayores que el nivel en plasma medio de PTZ no fluorado no deuterado cuando se administra en dosis unitaria equivalente a una población de individuos. En otras realizaciones más, se cree que uno o más compuestos de Fórmula I proporcionados aquí, cuando se administran a una población de individuos, exhibirán concentraciones máximas en plasma menores que la concentración máxima en plasma de PTZ no fluorado no deuterado cuando se administra en una dosis unitaria equivalente a una población de individuos.

10 En ciertas realizaciones, el término "compuesto" a menos que se indique lo contrario en el contexto en el que se usa, incluye sus sales, solvatos (incluyendo hidratos) farmacéuticamente aceptables.

### 15 Síntesis

Los compuestos de la fórmula I proporcionados aquí se pueden preparar por referencia a los métodos conocidos para la fabricación de PTZ. Tales métodos se pueden llevar a cabo utilizando los correspondiente reactivos deuterados y/o fluorados y opcionalmente, otros reactivos y/o productos intermedios que contienen isótopos para sintetizar los compuestos proporcionados aquí, o invocando protocolos de síntesis estándar conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química. Ciertos intermedios se pueden usar con o sin purificación (por ejemplo, filtración, destilación, sublimación, cristalización, trituración, extracción en fase sólida y cromatografía). Por ejemplo, ciertos intermedios o reactivos útiles para preparar PTZ pueden ser reemplazados por los correspondientes intermedios o reactivos deuterados o fluorados según sea necesario dependiendo del sitio o sitios deseados de incorporación de deuterio o flúor, como se ejemplifica a continuación.

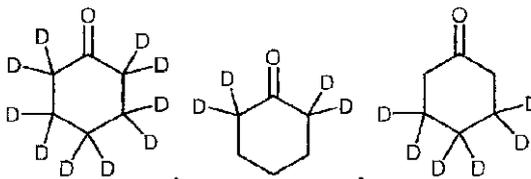
25 Esquema 1. Ruta sintética general para la preparación de un compuesto de Fórmula I proporcionado aquí



30 El esquema 1 muestra una ruta sintética general útil para preparar compuestos de Fórmula I proporcionados aquí, incluyendo, por ejemplo, los compuestos 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8, y compuestos de referencia 3, 9, 10, 11, 12 y 13 ( como se describe anteriormente), así como otras versiones deuteradas y/o fluoradas de PTZ. En este esquema, cada R se selecciona independientemente de H, D, o F, con la condición de que por lo menos un R sea D o F.

Se pueden preparar versiones alternativamente deuteradas y/o fluoradas de PTZ a partir de la ε-caprolactama apropiadamente substituida siguiendo el procedimiento descrito por Lehnhoff y Ugi, 1995, Heterocycles, 40 (2): 801-808.

35 Por ejemplo, las ciclohexanonas substituidas disponibles comercialmente útiles como reactivo A para la síntesis de compuestos de Fórmula I proporcionados aquí, por ejemplo, los compuestos 1, 2, y compuestos de referencia 3, 9, 10, 11 y 12 según el Esquema 1 son, respectivamente, las siguientes ciclohexanonas:



Una síntesis ejemplar de un reactivo **A** útil para la preparación del compuesto **4** se describe en Lompa-Krzymien and Leitch, 1973, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 9 (2): 331-338. Una síntesis ejemplar de un reactivo **A** útil para la preparación del compuesto **5** se describe en Williams et al., 1964, *Monatshefte fuer Chemie*, 95 (1): 166-177. Una síntesis ejemplar de un reactivo **A** útil para la preparación del compuesto **6** se describe en Takei et al., 2003, *Journal of Organometallic Chemistry*, 679 (1): 32-42. Una síntesis ejemplar de un reactivo **A** útil para la preparación del compuesto **7** se describe en Wehage and Heesing, 1992, *Chem. Ber*, 125 (1): 209-215. Una síntesis ejemplar de un reactivo **A** útil para la preparación del compuesto **8** se describe en Deutsch and Mandelbaum, 1969, *Tetrahedron Letters*, 10 (17): 1351-2.

Los enfoques específicos y los compuestos mostrados anteriormente no se desea que sean limitantes. Las estructuras químicas en los presentes esquemas representan variables que se definen por ello proporcionalmente con definiciones de grupo químico (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las presentes fórmulas del compuesto, ya sea identificada por el mismo nombre de variable (es decir,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de uno de experiencia media en la técnica. Los métodos adicionales para sintetizar compuestos de Fórmula I proporcionados aquí y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de rutas no mostradas explícitamente en los presentes esquemas, están dentro de los medios de químicos de experiencia media en la técnica. Las transformaciones de la química sintética y las metodologías de grupos de protección (protección y desprotección) útiles para sintetizar los compuestos aplicables son conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, aquellas descritas en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene T W et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> Ed, John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y sus subsecuentes ediciones.

Las combinaciones de substituyentes y variables concebidas por esta invención son solamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

Las fuentes comerciales de materiales o reactivos de partida isotópicamente enriquecidos con deuterio incluyen, entre otras, Icon Services Inc. (Summit, New Jersey USA), Cambridge Isotope Laboratories (Andover, Massachusetts USA) y Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, Missouri USA). Los métodos de incorporar deuterio en los compuestos de interés están ampliamente documentados. Véase, por ejemplo, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* (John Wiley & Sons Ltd.), para numerosos casos que proporcionaron descripciones experimentales detalladas en la incorporación de deuterio en moléculas orgánicas bioactivas.

#### Composiciones farmacéuticas y formas de dosis unitaria

En un aspecto, se proporciona aquí una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I proporcionado aquí o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptable (denominados colectivamente a continuación "ingrediente activo") y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica, como se proporciona aquí, se formula para que sea compatible con su ruta de administración prevista. Los ejemplos de rutas de administración incluyen, pero no están limitadas a administración parenteral, por ejemplo, intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular, oral y transdérmica (tópica). En una realización específica, la composición se formula según procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa, subcutánea, intramuscular, oral o tópica a sujetos. En algunas realizaciones, una composición farmacéutica se formula según procedimientos de rutina para la administración oral a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando sea necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lidocaína para aliviar el dolor en el sitio de la inyección.

Los excipientes son sustancias inertes tales como, sin limitación, portadores, diluyentes, cargas, agentes colorantes, agentes aromatizantes, edulcorantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, aglomerantes, vehículos, agentes humectantes, agentes de disgregación de comprimidos y material de encapsulación. La elección del excipiente, en gran medida, depende de factores, tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y estabilidad del ingrediente activo, y la naturaleza de la forma de dosificación.

- Por ejemplo, los excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen portadores, adyuvantes, vehículos, y similares, que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos saturados vegetales, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloques de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.
- Al preparar las composiciones farmacéuticas, el ingrediente activo se puede mezclar con un diluyente, o encerrar dentro de un portador, que puede estar en forma de una cápsula, bolsita, papel, u otro recipiente. De acuerdo con su ruta de administración prevista, las composiciones farmacéuticas pueden estar en una forma sólida, semisólida, o líquida, por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos con revestimiento entérico, cápsulas de gelatina blanda o dura, depósitos, píldoras, polvos, pastillas, elixires, suspensiones, emulsiones, suspensiones, disoluciones, disoluciones inyectables estériles, polvos envasados estériles, supositorios, suspensiones, jarabes, aerosoles, pomadas, y similares. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas contienen, por ejemplo, hasta 0,5%, hasta 1%, hasta 10%, o hasta 25% o más en peso de ingrediente activo. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas aquí se pueden formular según la práctica farmacéutica convencional (véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, A.R. Gennaro, ed. (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia PA, 2005) y la Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Third Edition, J. Swarbrick, editor (Informa Healthcare USA, Inc., New York, 2006)).
- En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es apropiada para administración oral, parenteral, o infusión intravenosa.
- La administración oral puede incluir, por ejemplo, administración bucal, lingual o sublingual.
- En algunas realizaciones, la composición farmacéutica está en forma de un comprimido o una cápsula apropiada para la administración oral.
- Los comprimidos, por ejemplo, pueden comprender adicionalmente un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante, o alguna combinación de éstos para proporcionar una preparación farmacéuticamente elegante y agradable al paladar
- En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica está libre de pirógenos.
- Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria, apropiada para la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, se proporciona una forma de dosis unitaria que comprende un compuesto de la presente descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las formas de dosis unitaria, tal como se usan aquí, se refieren a unidades físicamente discretas apropiadas para la administración a sujetos humanos y animales y envasadas individualmente como se conoce en la técnica. Cada dosis unitaria contiene una cantidad predeterminada del (de los) ingrediente(s) activo(s) suficiente para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con los excipientes farmacéuticos. Los ejemplos de formas de dosis unitaria incluyen ampollas, jeringas y comprimidos y cápsulas envasadas individualmente. Las formas de dosis unitaria se pueden administrar en una de sus fracciones o múltiplos.
- La composición farmacéutica, incluyendo la forma de dosis unitaria, puede estar en una forma tal como, por ejemplo, un solo comprimido, píldora, cápsula, una única disolución para inyección intravenosa, una sola disolución bebible, un solo parche, y similares. Las rutas de administración de las formas de dosis unitaria incluyen las descritas anteriormente.
- La forma de dosis unitaria puede, por ejemplo, comprender de 0,1 mg a 1 gramo de ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la forma de dosis unitaria comprende de 0,1 mg a 50 mg, de 0,5 mg a 200 mg, de 1 mg a 100 mg, de 10 mg a 250 mg, de 50 mg a 500 mg, o de 100 mg a 1 g del ingrediente activo. En ciertas realizaciones, la forma de dosis unitaria comprende una cantidad del ingrediente activo consistente con las dosis descritas a continuación para la administración a un sujeto en un método como el proporcionado aquí.
- En ciertas realizaciones, la forma de dosis unitaria comprende de 0,1 mg a 1 g o de 0,5 mg a 200 mg del ingrediente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en las que la forma de dosis unitaria es apropiada para administración oral a un ser humano.
- En otras realizaciones, la composición farmacéutica o forma de dosis unitaria está en forma de una formulación de liberación controlada o retardada. La presente invención también proporciona nuevas formulaciones y formas de dosis unitaria útiles en los métodos proporcionados a continuación, que incluyen la liberación controlada o retardada y formulaciones de liberación sostenida útiles en estos métodos. En estos métodos, la dosis efectiva es como se describe anteriormente, pero la dosis se administra solo una vez al día, ya que la liberación sostenida o controlada o

5 formulación de liberación retardada consigue el mismo beneficio terapéutico que una dosificación más frecuente de una formulación de liberación inmediata. La tecnología para formulaciones de liberación controlada o retardada y de liberación sostenida, que incluyen las formuladas en pelets, comprimidos revestidos incluyendo comprimidos de liberación controlada osmóticamente son conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 3.062.720; 3.247.066; 4.256.108; 4.160.452; y 4.265.874. En algunas realizaciones, se pueden preparar composiciones orales, usando tecnología conocida, que liberan específicamente agentes administrados oralmente en el intestino delgado o grueso de un paciente humano, como se describe en, por ejemplo, Hardy et al., 1987, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 1 (4) 273-280 o la patente de los Estados Unidos. No. 4.663.308. Se pueden emplear otras formulaciones de liberación controlada o de liberación retardada o sostenida, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional No. WO 01/12233, las patentes de EE.UU. Nos. 3.773.919 y 4.767.628, y la publicación de solicitud de patente de EE.UU. No. 20030068384. Tales formulaciones se pueden usar en implantes que liberan un agente durante un período de varias horas, un día, unos pocos días, unas semanas o varios meses dependiendo del polímero, del tamaño de partícula del polímero, y del tamaño del implante (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. No. 6.620.422). Otras formulaciones de liberación sostenida se describen en los documentos EP 0 467 389 A2, WO 93/241150, patente de EE.UU. No. 5.612.052, WO 97/40085, WO 03/075887, WO 01/01964A2, patente de EE.UU. No. 5.922.356, WO 94/155587, WO 02/074247A2, WO 98/25642, patentes de EE.UU. Nos. 5.968.895, 6.180.608, documentos USA 20030171296, USA 20020176841, patentes de EE.UU. Nos. 5.672.659, 5.893.985, 5.134.122, 5.192.741, 5.192.741, 4.668.506, 4.713.244, 5.445.832 4.931.279, 5.980.945, documentos WO 02/058672, WO 9726015, WO 97/04744, y US20020019446.

10 En ciertas realizaciones, una formulación de liberación sostenida o de liberación controlada o retardada del ingrediente activo se libera durante el día, la tarde o la noche de modo que una concentración terapéutica mínima del ingrediente activo en el cerebro se mantiene durante un período de tiempo generalmente mayor de 2 o generalmente mayor de 3, generalmente mayor de 4, generalmente mayor de 6, generalmente mayor de 8, o generalmente mayor de 12 horas.

15 En otras realizaciones, se suministra una formulación de liberación pulsátil del ingrediente activo de modo que se suministran 2, 3 o 4 pulsos del ingrediente activo en un ciclo de 12 horas. La dosis total efectiva es como se describe anteriormente; la formulación de liberación pulsátil se administra una vez al día, ya que el perfil de liberación y el modo de liberación obvia la necesidad de múltiples dosis diarias.

20 La tecnología de liberación pulsada tal como la descrita en las patentes de EE.UU. Nos. 4.777.049 y 6.555.136 se puede usar de este modo para administrar el agente activo a un lugar específico dentro del tracto gastrointestinal. Tales sistemas permiten la administración de fármacos en un momento predeterminado y se pueden utilizar para administrar el agente activo, opcionalmente junto con otros aditivos que pueden alterar el microentorno local para promover la estabilidad del agente y la absorción, directamente al colon, sin depender de las condiciones externas distintas de la presencia de agua para proporcionar la liberación in vivo.

### 35 **Métodos**

40 En un aspecto, se proporcionan aquí métodos que comprenden administrar un compuesto de la presente descripción, a un sujeto para (i) estimular la circulación sanguínea sistémica y/o la respiración en el sujeto; (ii) suprimir la tos en el sujeto; (iii) tratar una enfermedad o estado que tiene el sujeto, en el que la enfermedad o estado se selecciona del grupo que consiste en senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa, arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilitamiento, trastorno leve de comportamiento, irritabilidad, trastornos cognitivos, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo e incontinencia; o (iv) mejorar la cognición en el sujeto.

45 En realizaciones de los métodos para mejorar la cognición, el sujeto puede, por ejemplo, tener un deterioro cognitivo. En ciertas realizaciones, el deterioro cognitivo es debido a un trastorno congénito. Los ejemplos de trastornos congénitos, en los que el deterioro cognitivo puede estar presente incluyen el síndrome de Down, la fenilcetonuria, la neurofibromatosis de tipo 1, la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, el síndrome de Rett, y el síndrome de alcoholismo fetal.

50 En algunas realizaciones, el trastorno cognitivo puede tener una causa genética y/o medioambiental. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el método para mejorar la cognición comprende la administración de un compuesto de la presente descripción a un sujeto con un trastorno del espectro autista.

En otras realizaciones más de los métodos para mejorar la cognición, el sujeto puede tener un deterioro cognitivo debido a, por ejemplo, un estado adquirido. Por ejemplo, el deterioro cognitivo puede ser de alteración del ritmo circadiano o un estado neurodegenerativo, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia.

55 Las formas congénitas, adquiridas y neurodegenerativas de deterioro cognitivo reducen la capacidad de los individuos para almacenar y recuperar recuerdos, aprender, comunicarse y funcionar independientemente.

En ciertas realizaciones, se proporcionan aquí métodos para mejorar la cognición en un sujeto con discapacidad intelectual (retraso mental). Por discapacidad intelectual se entiende un deterioro cognitivo con un patrón de

aprendizaje persistentemente lento de las habilidades motoras y lingüísticas básicas durante la infancia, y una capacidad intelectual global como adulto significativamente por debajo de lo normal. Un criterio común para el diagnóstico de la discapacidad intelectual es un IQ medido de 70 o menos.

5 Los estados de interés para el tratamiento, incluidas las condiciones para mejorar la función cognitiva, incluyen el síndrome de Down y otras enfermedades congénitas o adquiridas que alteran la función cognitiva. Están incluidos en los estados de interés para el tratamiento aquellos en los que existe un deterioro, a menudo desde la primera infancia, de por lo menos una función cognitiva, tal como un deterioro de la memoria, deterioro de la capacidad de aprendizaje, etc. El síndrome de Down es la forma más común de discapacidad intelectual con una tasa de incidencia de aproximadamente 1 de cada 700 nacimientos y una prevalencia de más de 400.000 en los EE.UU. y un poco menos de 6 millones en todo el mundo. Es un estado genético denominado también Trisomía del 21 en el que las personas con síndrome de Down tienen 3 copias del cromosoma 21 en lugar de 2. El deterioro cognitivo en el síndrome de Down se caracteriza por IQs que varían generalmente de 35 a 70, equivalentes a una edad mental de alrededor de 7 años de edad, y pronunciados déficits en memoria y lenguaje.

15 En ciertas situaciones, los métodos proporcionados aquí pueden dar como resultado la eliminación parcial o completa de un déficit en la función cognitiva. Por ejemplo, la cantidad de mejora puede ser por lo menos alrededor de 2 veces, por lo menos alrededor de 5 veces o por lo menos alrededor de 10 veces en comparación con un control apropiado, un sujeto de otro modo substancialmente idéntico al que no se administró un compuesto como el proporcionado aquí, es decir, un sujeto que tiene un nivel similar de capacidad cognitiva al que se ha administrado un placebo, en los que en algunas realizaciones la cantidad de mejora es por lo menos alrededor de 20  
20 1,5 veces, alrededor de 2 veces, alrededor de 3 veces, alrededor de 5 veces, alrededor de 10 veces, alrededor de 15 veces, alrededor de 20 veces, alrededor de 25 veces, alrededor de 50 veces, alrededor de 75 veces, alrededor de 100 veces o más. En ciertas realizaciones, una mejora en la función cognitiva puede ser por lo menos alrededor de 1% o mayor. En algunas realizaciones, la mejora puede ser de alrededor de 1%, alrededor de 2%, alrededor de 3%, alrededor de 4%, alrededor de 5%, alrededor de 6%, alrededor de 7%, alrededor de 8%, alrededor de 9%, alrededor de 10%, alrededor de 12% , alrededor de 15%, alrededor de 20%, alrededor de 25%, alrededor de 30%, alrededor de 40%, alrededor de 50%, alrededor de 60%, alrededor de 70%, alrededor de 80% o mayor.

25 En algunas realizaciones, la mejora se determina midiendo algún aspecto de la función cognitiva en un sujeto (o población de sujetos) dado antes y después de la administración de un derivado de PTZ que es un compuesto como se proporciona aquí. En algunas realizaciones, el aspecto de la función cognitiva se puede medir en un sujeto (o población de sujetos) dado antes de ser administrado un derivado de PTZ como se proporciona aquí, medida que se compara a continuación con una medida del aspecto de la función cognitiva durante o tras la terminación de un régimen de dosificación que dura un período de tiempo (por ejemplo, administraciones realizadas durante un período de días, semanas, meses o incluso años). En algunas realizaciones, la mejora se determina midiendo algún aspecto de la función cognitiva en una población de sujetos a los que se administra (por lo menos una vez, o, en otras realizaciones, un régimen de dosificación) de un derivado de PTZ como se proporciona aquí, en comparación con las medidas realizadas en una población de sujetos a los que no se administra el derivado de PTZ como se proporciona aquí.

30 La evaluación de la eficacia del tratamiento o la mejora de la función cognitiva se puede evaluar usando cualquier ensayo o protocolo conocido en la técnica. Por ejemplo, la impresión global de cambio por parte del médico (Clinician's Global Impression of Change (CGI/C)) ha sido uno de los ensayos más comúnmente usados para verificar el cambio global en ensayos clínicos. La validez de este tipo de medida se basa en la capacidad de un médico clínico experimentado para detectar el cambio clínicamente relevante frente al cambio trivial en el estado clínico general de un paciente.

35 La evaluación de la "mejora de la función cognitiva" puede, por ejemplo, incluir una historia y/o una recogida de información estandarizada. La evaluación puede incluir, por ejemplo, el ensayo del coeficiente intelectual (IQ). Se entenderá que una mejora en la función cognitiva se puede referir a cualquier mejora medible en un aspecto de la cognición, por ejemplo, como se determina por la realización de una tarea prevista para evaluar el reconocimiento, la comprensión, el razonamiento, el recuerdo, la creación de imágenes, conación, la capacidad para el juicio, el aprendizaje, etc., o sus aspectos. La mejora de la función cognitiva se puede evaluar usando cualquier protocolo conveniente. Se conocen varios ensayos de evaluación en la técnica. Véase, por ejemplo, Borkowski et al., "Intellectual Assessment and Intellectual Disability" en Handbook of Intellectual and Developmental Disabilities (eds. Jacobson et al., Springer Science + Business Media, LLC, New York, 2007), Capítulo 14, 261 -278.

40 Los ensayos de evaluación incluyen, por ejemplo, la Escala de diagnóstico de conducta adaptativa (Diagnostic Adaptive Behavior Scale (DABS)); la Escala de Inteligencia de Adultos Wechsler (WAIS), incluyendo sus revisiones, WAIS-R y WAIS-III; el Minixamen del Estado Mental (MMSE) o ensayo "Folstein"; el ensayo de concentración-memoria-información de Blessed (Blessed Information-Memory-Concentration Test (BIMC)); el Fuld Object Memory Evaluation (FOME); el California Verbal Learning (CVLT) y la versión revisada (CVLT-II); y similares.

45 El compuesto proporcionado aquí se puede administrar de una vez o múltiples veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis precisa y la duración del tratamiento pueden variar con la edad, peso y estado del paciente

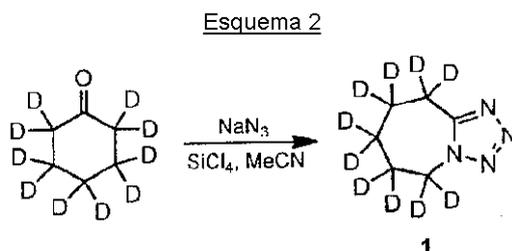
- que está siendo tratado, y se puede determinar empíricamente usando protocolos de ensayo conocidos o por extrapolación a partir de ensayos in vivo o in vitro o datos de diagnóstico. Se entiende además que para cualquier individuo particular, los regímenes de dosificación específicos se deben ajustar con el tiempo según la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones. En particular, los compuestos como los proporcionados aquí pueden provocar actividad epiléptica y las dosis deben estar bastante por debajo de una dosis que provocará convulsiones. La administración oral de PTZ tiene, en los seres humanos, una dosis de provocación de aproximadamente 20 mg/kg.
- Ventajosamente, el análogo de PTZ que contiene deuterio o flúor proporcionado aquí puede ser apropiado para la administración en dosis más pequeñas, o puede ser apropiado para un menor número de administraciones múltiples, a un sujeto que las de PTZ para una indicación dada.
- Las dosis de los compuestos administrados en los métodos proporcionados en esta descripción pueden, por ejemplo, estar en el intervalo de 0,005 mg/kg a 10 mg/kg, de 0,001 mg/kg a 0,2 mg/kg, de 0,01 mg/kg a 2 mg/kg, o de 0,05 mg/kg a 0,5 mg/kg, en los que "kg" se refiere a la masa corporal del sujeto. En ciertas realizaciones, una dosis administrada es de alrededor de 10 mg/kg de peso del paciente, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 0,3 mg/kg, alrededor de 0,1 mg/kg, alrededor de 0,05 mg/kg, alrededor de 0,025 mg/kg, o alrededor de 0,01 mg/kg. Una dosis efectiva puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de 0,01 mg a 1,25 g por dosis, de 1 mg a 250 mg por dosis, o de 2,5 mg a 70 mg por dosis. La dosis diaria puede estar en el intervalo de, por ejemplo, de 0,1 mg a 5 g por día, o de 1 mg a 1 gramo por día, o de 3 mg a 300 mg por día. En varias realizaciones, la dosis administrada es de alrededor de 1 g, alrededor de 500 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 25 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 5 mg, alrededor de 1 mg, alrededor de 0,5 mg, alrededor de 0,25 mg, o alrededor de 0,05 mg, que se puede administrar una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces por día. En ciertas realizaciones, la dosis administrada es aquella proporcionada anteriormente para las formas de dosis unitaria.
- El régimen de dosificación con el uso de los compuestos proporcionados aquí se selecciona por uno de experiencia media en la técnica, en vista de varios factores, que incluyen, sin limitación, edad, peso, sexo y estado médico del receptor, la gravedad del estado a tratar, la ruta de administración, el nivel de función metabólica y excretora del receptor, la forma de dosificación empleada, el compuesto particular y sus sales empleadas.
- Los compuestos proporcionados aquí se pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas, dos, tres o más veces al día. Cuando el suministro es vía formas transdérmicas, la administración es continua.
- Según los métodos proporcionados, los compuestos proporcionados aquí se pueden, por ejemplo, administrar en un régimen de dosificación. Un régimen de dosificación puede, por ejemplo, comprender la administración de un compuesto como el proporcionado aquí a un sujeto una vez al día durante varios días, semanas, meses, o años. Un régimen de dosificación generalmente se mantiene durante por lo menos alrededor de dos días, por lo menos alrededor de una semana, por lo menos alrededor de dos semanas, por lo menos alrededor de tres semanas, por lo menos alrededor de un mes, o más. En algunas realizaciones de la invención, se usa un régimen de dosificación intermitente, es decir, una vez al mes, cada dos semanas, cada dos días, una vez por semana, dos veces por semana, y similares.
- En un aspecto se proporcionan aquí métodos para bloquear el flujo de iones a través del canal de iones asociado al receptor GABA<sub>A</sub> en una célula. Tales métodos comprenden la etapa de poner en contacto la célula con un compuesto o composición farmacéutica proporcionada aquí.
- En un aspecto se proporcionan aquí métodos para inhibir la activación de GABA de receptores en el SNC de un sujeto. Tales métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto un compuesto o composición farmacéutica proporcionada aquí.
- En un aspecto se proporcionan aquí métodos para tratar un sujeto que padece, o es susceptible de padecer, un trastorno que se trata beneficiosamente con PTZ. Tales métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica proporcionada aquí.
- En un aspecto, se proporcionan aquí métodos de tratamiento de un sujeto que padece, o es susceptible de padecer, un trastorno que se trata beneficiosamente con PTZ en el que los métodos comprenden la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición farmacéutica proporcionada aquí para efectuar: (1) la variación inter-individual disminuida de los niveles en plasma del compuesto o uno de sus metabolitos; (2) el incremento de los niveles medios en plasma del compuesto o la disminución de los niveles medios en plasma de por lo menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) la disminución del metabolismo por lo menos por un citocromo P450 o isoforma de monoamina oxidasa en el sujeto; (4) la disminución del metabolismo vía por lo menos una isoforma del citocromo P450 polimórficamente-expresado en el sujeto; (5) por lo menos la mejora de un signo o síntoma de la enfermedad, en cada caso de (1)-(5), en comparación con PTZ. En ciertas realizaciones, se reduce la variación interindividual de los niveles plasmáticos del compuesto o sus metabolitos; se incrementan los niveles medios en plasma del compuesto; se reducen los niveles medios en plasma

de un metabolito del compuesto; se incrementa la inhibición de una isoforma del citocromo P450 o monoamina oxidasa por el compuesto; o se reduce el metabolismo del compuesto por lo menos por una isoforma del citocromo P450 polimórficamente-expresado; en más de alrededor del 5%, más de alrededor del 10%, más de alrededor del 20%, más de alrededor del 30%, más de alrededor del 40%, o en más de alrededor del 50% en comparación con PTZ.

En un aspecto, se proporcionan aquí métodos para tratar un sujeto que padece, o es susceptible de padecer, deterioro cognitivo en el que el método comprende la etapa de administrar al sujeto un derivado de PTZ (un compuesto como el proporcionado aquí) que tras la administración proporciona un mayor nivel de exposición en plasma del derivado de PTZ que el nivel de exposición en plasma de un equivalente molar de PTZ administrado con el mismo régimen de dosificación y a un sujeto equivalente. En ciertas realizaciones, el nivel de exposición en plasma es de por lo menos 110%, por lo menos 115%, por lo menos 120%, por lo menos 125%, por lo menos 130%, por lo menos 135%, por lo menos alrededor de 140%, por lo menos alrededor de 145%, o más del nivel de exposición en plasma del PTZ. En algunas realizaciones, el derivado de PTZ tiene una mayor semivida en plasma que el PTZ en comparación con una composición de PTZ equivalente molar que se administra usando el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, el derivado de PTZ tiene una disminuida tasa y cantidad de producción de metabolito en comparación con una composición de PTZ equivalente molar que se administra usando el mismo régimen de dosificación. En algunas realizaciones, la administración del derivado de PTZ proporciona tanto un incremento del nivel de exposición en plasma del derivado de PTZ como una disminución del nivel de exposición en plasma de metabolito en comparación con el nivel de exposición en plasma de los metabolitos de PTZ y metabolitos de PTZ producidos a partir de un equivalente molar de PTZ administrado con el mismo régimen de dosificación. Los niveles de exposición en plasma de un compuesto o de metabolitos se pueden medir usando los métodos descritos por Li et al., 2005, Rapid Communications in Mass Spectrometry. 19: 1943-1950; Jindal et al., 1989, Journal of Chromatography, Biomedical Applications 493 (2): 392-7; Schwartz et al., 1966, Biochemical Pharmacology 15 (5): 645-55; Mehvar et al., 1987, Drug Metabolism and Disposition 15 (2): 250-5; Roberts et al., 1981, Journal of Chromatography, Biomedical Applications 226(1): 175-82; y cualquier referencia citada aquí o cualquiera de sus modificaciones.

### Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis de d<sub>10</sub>-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**1**)

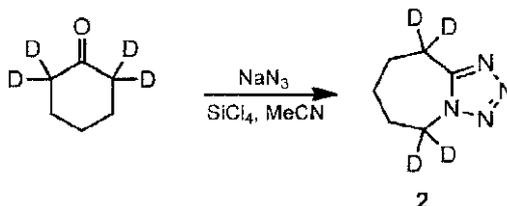


Se añadió gota a gota tetracloruro de silicio (0,35 ml, 3 mmol, 1,0 equiv) a una suspensión ligera de d<sub>10</sub>-ciclohexanona (CDN Isotopes, 99,3% atom de D) (0,31 ml, 3 mmol, 1,0 equiv), azida de sodio (0,59 g, 9 mmol, 9,0 equiv) acetonitrilo anhidro (12 ml). La mezcla se calentó ligeramente y la suspensión se volvió más espesa. Después de que se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h, se enfrió rápidamente una alícuota en disolución de carbonato de sodio al 10% y se extrajo con diclorometano. La TCL mostró que se había formado una cantidad apenas detectable de compuesto **1**. Después de 24 h adicionales, la TCL de una alícuota enfriada rápidamente mostró que se había formado mayor cantidad de compuesto **1** pero quedaban componentes de mayor R<sub>f</sub>. La reacción continuó durante un total de 6,5 días para maximizar la formación de compuesto **1**. La suspensión de reacción se vertió lentamente en disolución de carbonato de sodio al 10% fría en óxido de deuterio (50 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas de diclorometano combinadas se lavaron con salmuera saturada (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un aceite amarillo pálido que cristalizó lentamente. El producto en bruto se redisolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se absorbió sobre gel de sílice. El material absorbido se purificó en un sistema de cromatografía automática ANALOGIX eluyendo con gradiente de 25 a 75% de acetato de etilo en heptanos para dar un sólido. El sólido se trituró con heptanos, se filtró y secó durante la noche en un horno de vacío a 25-30°C para dar compuesto **1** (429 mg) en forma de un sólido blanco.

Caracterización del compuesto **1**: Punto de fusión: 59,4-59,5°C. Pureza: >99% por análisis de GC en columna capilar de CG HP-1 (30 m x 320 µm x 0,25 µm; mantener a 50°C durante 1 min, rampa de 20°C/min hasta 280°C, mantener 1 min a 280°C; tiempo de retención = 7,51 min). Espectrometría de masas, m/z = 149,1 (M+H<sup>+</sup>). Los espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>2</sup>H RMN y <sup>13</sup>C RMN, realizado cada uno en CDCl<sub>3</sub>, eran consistentes con que el producto era el compuesto **1**. La Figura 1 proporciona un espectro de <sup>2</sup>H RMN representativo.

Ejemplo 2: Síntesis de 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**2**).

Esquema 3



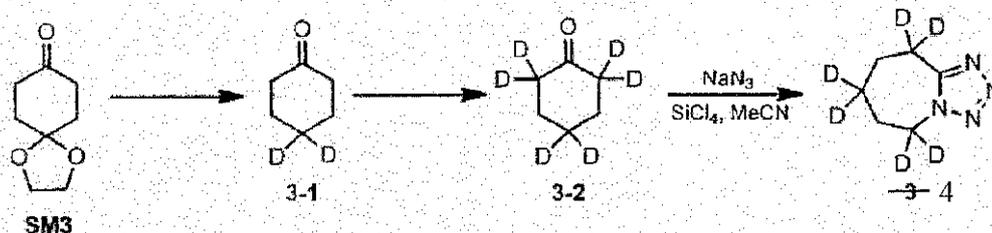
2

Se añadió tetracloruro de silicio (0,72 ml, 7,85 mmol, 1,2 equiv) gota a gota a una suspensión de 2,2,6,6,-d<sub>4</sub>-ciclohexanona (Aldrich Isotopes, 98% atom de D) (0,64 g, 6,26 mmol, 1,0 equiv), azida de sodio (1,22 g, 18,76 mmol, 3 equiv) en acetonitrilo anhidro (24 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana (60 h). Se enfrió rápidamente una alícuota en disolución de carbonato de sodio al 10% en D<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. La TLC indicó que se generó compuesto 2 y una pequeña cantidad de material de partida. La suspensión de reacción se vertió en carbonato de sodio al 10% frío (36 ml) en óxido de deuterio y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces (1 x 150 ml y 1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y concentraron a presión reducida para dar el producto en forma de un aceite amarillo pálido (0,8 g), que se redisolvió en un volumen mínimo de diclorometano y se absorbió sobre gel de sílice (3,4 g). El material absorbido se purificó en un sistema de cromatografía automatizado ANALOGIX (SF25-12 g) eluyendo con un gradiente de 20 a 80% de acetato de etilo en heptanos para dar el compuesto 2 (400 mg, 45% de rendimiento) en forma de un sólido blanco que se secó en un horno de vacío a 25-30°C.

Caracterización del compuesto 2: Punto de fusión: 59,0-59,1°C. Pureza: >99,7% por análisis de GC en columna capilar de CG HP-1 (30 m x 320 µm x 0,25 µm; método split : mantener a 50°C durante 1 min, rampa de 20°C/min hasta 280°C, mantener 1 min a 280°C; tiempo de retención = 7,49 min). Espectrometría de masas, m/z = 143,1 (M+H<sup>+</sup>). Los espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, RMN COSY y <sup>2</sup>H RMN, realizado cada uno en CDCl<sub>3</sub>, eran consistentes con que el producto era el compuesto 2.

Ejemplo 3: Síntesis de 6,6,8,8,10,10-d<sub>6</sub>-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (4).

Esquema 4



Se añadió p-toluenosulfonilhidrazida (6,0 g, 32 mmol, 1 equiv) a una disolución de 1,4-ciclohexanodiona-monoetilenocetal (SM3) (5,0 g, 32 mmol, 1,0 equiv) en metanol-d (60 ml). La disolución se volvió muy espesa y continuó la agitación durante 1 hora. Se añadió lentamente gota a gota borodeuteruro de sodio (4 g, 96 mmol, 3 equiv) a la reacción. Nota: Tenga cuidado durante esta adición, y deje grandes cantidades de espacio en cabeza en el recipiente de reacción. Esta reacción comienza lentamente pero finalmente desprende grandes cantidades de gas con espuma.

Después de que la adición de borodeuteruro era completa, la reacción se mantuvo a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió ácido clorhídrico al 10% (100 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (5 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y la reacción se concentró hasta ~30 ml a presión reducida (bajo vacío) a ~30°C. Este residuo se transfirió a un vial y se retiró el restante disolvente con una corriente de nitrógeno para dar 3-1 en forma de un aceite amarillo mezclado con p-toluenosulfonilhidrazina al ~40%, 3,2 g de masa total (~1,3 g de producto), 40% de rendimiento.

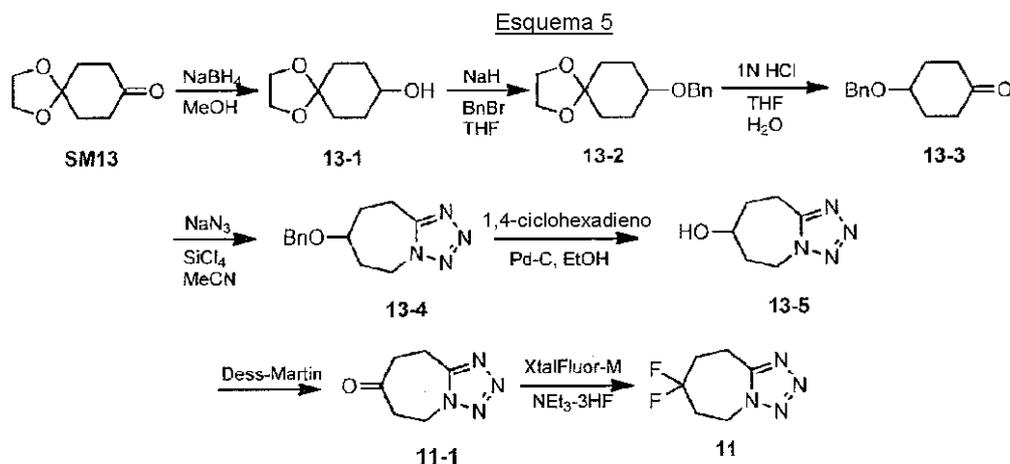
Se suspendió 4,4,-d<sub>2</sub>-ciclohexanona (3-1) (1,6 g en bruto, 6,5 mmol, 1,0 equiv) en carbonato de potasio al 10% en óxido de deuterio (20 ml) y acetonitrilo (0,5 ml). La reacción se agitó durante 36 horas tiempo en el que la RMN indicó que la reacción era completa. La reacción se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y la disolución resultante se concentró usando una corriente de nitrógeno para dar 3-2 en forma de un aceite naranja (320 mg, 47% de rendimiento).

Se añadió lentamente azida de sodio (563 g, 8,7 mmol, 3 equiv) y tetracloruro de silicio (0,375 ml, 3,2 mmol, 1 equiv) a una disolución de 2,2,4,4,6,6-d<sub>6</sub>-ciclohexanona (3-2) (300 mg, 2,9 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo anhidro (5 ml). La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante ~40 horas, cuando la GC mostró la reacción completa. La reacción se enfrió a 0°C y se añadió lentamente a la reacción carbonato de sodio al 10% en óxido de deuterio (3 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos. La suspensión de tipo gel se filtró a través de Celite y la Celite se lavó con acetato de etilo (10 ml). Las capas se separaron y el acetato de etilo se secó sobre sulfato de sodio. La reacción se filtró, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para dar 180 mg de material que era ~90% puro por GC. Este material se cromatografió en un sistema de cromatografía automatizado ANALOGIX eluyendo con un gradiente de 0 a 100% de acetato de etilo en heptanos para dar **4** (80 mg, 27% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Caracterización del compuesto **4**: Punto de fusión: 58,1-59,3°C. Pureza: >99,8% por análisis de GC en columna capilar de CG HP-1 (véase el Ejemplo 1 para detalles; tiempo de retención = 7,52 min). Espectrometría de masas, m/z = 145,2 (M+H<sup>+</sup>). Los espectros de <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, <sup>2</sup>H RMN y RMN COSY, realizados cada uno en CDCl<sub>3</sub>, eran consistentes con que el producto era el compuesto **4**.

Ejemplo 4: Síntesis de 7,7-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**11**). Compuesto de referencia



1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (**13-1**): Una disolución fría (0°C) de cetil monoetilénico de ciclohexanodiona (SM13) (6,24 g, 40 mmol, 1,0 equiv) en metanol (90 ml) se trató porción a porción con borohidruro de sodio (1,60 g, 42 mmol, 1,05 equiv). La adición era exotérmica y se desprendió H<sub>2</sub>. La temperatura de reacción se mantuvo por debajo de 10°C al añadir cada porción, permitiendo que la mezcla se re-enfriara a 0°C antes de la siguiente adición. Cuando la adición de borohidruro de sodio era completa, la mezcla se agitó a 0°C durante 0,75 horas a continuación se agitó 1,5 horas mientras se calentaba a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del metanol. El sólido aceitoso residual se diluyó con agua (40 ml) y salmuera saturada (40 ml) – no se separó aceite. La mezcla se saturó con cloruro de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite incoloro residual se redisolvió en acetato de etilo (15 ml), la disolución se diluyó con heptanos (45 ml) y la disolución turbia se concentró para dar el compuesto en bruto **13-1** (6,17 g) en forma de un aceite incoloro. El compuesto **13-1** en bruto se usó subsecuentemente.

8-(Benciloxi)-1,4-dioxaespiro[4.5]decano (**13-2**): Una suspensión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1,93 g, 48,3 mmol, 1,25 equiv) en THF (50 ml) se enfrió en un baño de agua con hielo. Una disolución de compuesto **13-1** en bruto (6,10 g, 38,6 mmol, 1,0 equiv) en THF (40 ml) se añadió lentamente para mantenerla a menos de 5°C. La mezcla se agitó en un baño de agua con hielo durante 20 minutos, se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El desprendimiento de H<sub>2</sub> era muy lento. La mezcla se calentó a ~45°C y se mantuvo durante 1 hora (el desprendimiento de H<sub>2</sub> había cesado esencialmente). La suspensión marrón se enfrió a temperatura ambiente y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (7,26 g, 5,0 ml, 42,5 mmol, 1,1 equiv). No apareció exoterma apreciable en la adición, sin embargo, después de que la adición era completa la temperatura de reacción se incrementó lentamente de 21 a 25°C durante 0,25 horas. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante un fin de semana. La mezcla se enfrió por medio de la muy lenta adición de cloruro de amonio saturado (45 ml). La suspensión bifásica se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con 1:1 de acetato de etilo y heptanos (150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada (2 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El aceite amarillo residual se disolvió en un volumen mínimo de diclorometano, se absorbió sobre gel de sílice y se cargó en seco en una columna de gel de sílice rellena de heptanos. La columna se eluyó con un gradiente de 0 a 15% de acetato de etilo en heptanos para dar **13-2** (9,15 g) en forma de un aceite amarillo.

4-(Benciloxi)ciclohexanona (**13-3**): Se añadió HCl (60 ml) 1 N a una disolución de **13-2** (9,15 g, 36,9 mmol) en THF (90 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del THF. El aceite acuoso residual se hizo alcalino por la adición lenta de bicarbonato de sodio

saturado y se extrajo con una mezcla 1:2 de acetato de etilo y heptanos. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para dar **13-3** en bruto (7,53 g) en forma de un aceite amarillo. El **13-3** en bruto se usó subsecuentemente.

5 7-(Benciloxi)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**13-4**): Se añadió azida de sodio (5,95 g, 91,5 mmol, 3,0 equiv) a una disolución de **13-3** en bruto (6,22 g, 20,5 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (120 ml). Se añadió gota a gota tetracloruro de silicio (3,6 ml, 30,5 mmol, 1,0 equiv) a la suspensión y la mezcla se agitó a temperatura ambiente volviéndose la suspensión más espesa. Después de ~20 horas, la suspensión amarilla espesa se vertió lentamente en carbonato de sodio al 10% frío (~5°C) (700 ml). La suspensión se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml, 1 x 100 ml) - algunos compuestos insolubles permanecieron en la fase acuosa. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (2 x 150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y el filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón. La TLC (50% de acetato de etilo en heptanos, tinte de Hanessian) mostró **13-3**, algunas impurezas de mayor R<sub>f</sub> y material de línea base. El producto en bruto se disolvió en acetato de etilo (250 ml), gel de sílice (5 g) y se añadió carbón vegetal (0,7 g) y la disolución se agitó a 40°C durante 0,25 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de CELITE, lavando la almohadilla con acetato de etilo (400 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido marrón claro. El producto en bruto se purificó en un sistema de cromatografía automatizado ANALOGIX eluyendo con 0 a 5% de metanol en diclorometano para dar **13-4** (4,12 g, ~91% de pureza por LCMS) en forma de un sólido blancuzco.

20 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7-ol (**13-5**): Una mezcla de 1,4-ciclohexadieno (10,13 g, 11,8 ml, 126,6 mmol, 7,5 equiv), 20% de Pd/C (0,41 g, 50% húmedo), y **13-4** (4,12 g, 16,88 mmol, 1,0 equiv) en etanol (150 ml) se calentó a reflujo durante 21,5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de CELITE, lavando la almohadilla con etanol (200 ml). El filtrado (ligeramente turbio) se concentró para dar un sólido blanco grisáceo. El sólido se disolvió en acetona caliente (100 ml), la disolución se enfrió y filtró a través de una almohadilla de CELITE, lavando la almohadilla con acetona (100 ml). El filtrado se concentró para dar un sólido que se trituró con MTBE (50 ml), se filtró y se secó durante 17 h en un horno a vacío a 40-45°C durante 17 horas para dar **13-5** (2,24 g) en forma de un sólido gris ligero.

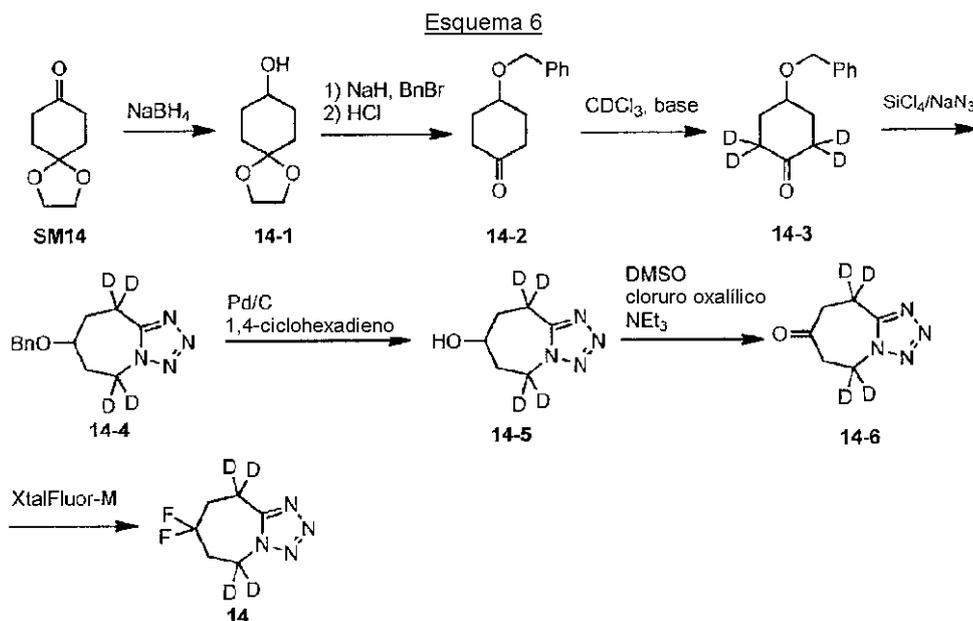
30 8,9-Dihidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (**11-1**): Se añadió peryodinano de Dess-Martin (630 mg, 1,52 mmol, 1,3 equiv) a una disolución de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7-ol (**13-5**) (200 mg, 1,29 mmol, 1,0 equiv) en THF (3,0 ml). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (20 ml) a la reacción y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en un sistema de cromatografía en columna automatizado AnaLogix eluyendo con un gradiente de 30 a 100% de acetato de etilo en heptanos para dar **11-1** (70 mg, 36% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

35 7,7-Difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**11**): Trihidrofluoruro de trietilamina (0,13 ml, 0,8 mmol, 3,0 equiv) y reactivo XTALFLUOR-M (126 mg, 0,52 mmol, 2,0 equiv) se añadieron secuencialmente a una disolución de 8,9-dihidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (**11-1**) (40 mg, 0,26 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (3 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio saturado (10 ml) a la reacción y se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en un sistema de cromatografía en columna automatizado ANALOGIX eluyendo con un gradiente de 10 a 40% de acetato de etilo en heptanos para dar **11** (30 mg, 66% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

45 Caracterización del compuesto **11**: Pureza: >99% por análisis de GC en columna capilar de CG HP-5MS (30 m x 250 µm x 0,25 µm; mantener 1 min a 50°C, rampa de 20°C/min hasta 280°C, mantener 1 min a 280°C; fase móvil, 5% de fenilmetilsiloxano, tiempo de retención = 7,37 min). GC-MS, m/z = 174,0 [M<sup>+</sup>]. Los espectros de <sup>1</sup>H RMN, COSY RMN, <sup>13</sup>C RMN y <sup>19</sup>F RMN, realizado cada uno en CDCl<sub>3</sub>, eran consistentes con que el producto era el compuesto **11**. La Figura 2 proporciona un espectro de <sup>19</sup>F RMN representativo.

Ejemplo de referencia

Ejemplo 5: Síntesis de 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**14**)



- 5 1,4-Dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (**14-1**): Se añadió borohidruro de sodio (0,8 g, 21 mmol, 1,05 equiv) a de 0 a 10°C en porciones a una disolución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ona (SM14) (3,1 g, 20 mmol, 1,0 equiv) en metanol (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró a presión reducida para retirar la mayor parte del disolvente. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl 1 N (30 ml), agua y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **14-1** (3,0 g, 96% de rendimiento) en forma de un aceite incoloro que se usó subsecuentemente.
- 10 4-(Benciloxi)ciclohexanona (**14-2**): Se añadió una dispersión al 60% de hidruro de sodio en aceite mineral (760 mg, 23 mmol, 1,2 equiv) a una disolución de 1,4-dioxaespiro[4.5]decan-8-ol (**14-1**) (3,0 g, 19 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (50 ml) a 0°C. Después de 6 horas se añadió a la mezcla bromuro de bencilo (2,5 ml, 21,3 mmol, 1,1 equiv). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una disolución de HCl 4 N (30 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante unas 6 horas adicionales. La reacción se neutralizó a pH ~7 con hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía en columna automatizado AnaLogix eluyendo con gradiente de 0 a 30% de acetato de etilo en heptanos para dar **14-2** (3,0 g, 77% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo claro.
- 15 4-(Benciloxi)-2,2,6,6-d<sub>4</sub>-ciclohexanona (**14-3**): Se añadió triazabiciclodeceno (TBD) (200 mg, 1,44 mmol, 0,1 equiv) a una disolución de 4-(benciloxi)ciclohexanona (**14-2**) (3,0 g, 14,7 mmol, 1,0 equiv) en cloroformo-d (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, momento en el que la <sup>1</sup>H-RMN mostró el 85% de incorporación de deuterio. La mezcla se calentó a reflujo a continuación durante 6 horas, momento en el que la <sup>1</sup>H-RMN mostró que el intercambio de deuterio era completo. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó secuencialmente con HCl 1 N (20 ml), agua, y salmuera saturada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para dar **14-3** (3,0 g, rendimiento del 98%) en forma de un aceite de color amarillo que se usó subsecuentemente.
- 20 8-(Benciloxi)-6,6,10,10-d<sub>4</sub>-6,7,8,9-tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**14-4**): Azida de sodio (2,81 g, 43,2 mmol, 3,0 equiv) y tetracloruro de silicio (1,65 ml, 14,4 mmol, 1,0 equiv) se añadieron a una disolución de 4-(benciloxi)-2,2,6,6-d<sub>4</sub>-ciclohexanona (**14-3**) (3,0 g, 14,4 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo anhidro (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas y se vertió en bicarbonato de sodio saturado (100 ml) enfriado con hielo. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en el sistema de cromatografía en columna automatizado ANALOGIX eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en clorometano para dar **14-4** (2,7 g, rendimiento del 75%, 7% de protones en las posiciones 6 y 10) en forma de un sólido blanco.
- 25 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-6,7,8,9-Tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7-ol (**14-5**): 7-(Benciloxi)-6,6,10,10-d<sub>4</sub>-6,7,8,9-tetrahydro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**14-4**) (2,7 g, 10,9 mmol, 1,0 equiv) se disolvió en etanol (200 ml) seguido de la adición de 20% de Pd/C (270 mg, 50% húmedo) y 1,4-ciclohexadieno (12 ml, 127 mmol, 12 equiv). La mezcla se calentó a

reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró a través de una almohadilla de CELITE, lavando la almohadilla con etanol (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar **14-5** (1,55 g, rendimiento 90%) en forma de un sólido blanco que se usó subsecuentemente.

5 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-8,9-Dihidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (**14-6**): Se añadió DMSO anhidro (0,8 ml, 22 mmol, 2,4 equiv) a una disolución de cloruro de oxalilo (0,95 ml, 11 mmol, 1,2 equiv) a -78°C en diclorometano (20 ml). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a -78°C seguido de la adición gota a gota de una disolución de 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7-ol (**14-5**) (1,5 g, 9,5 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (200 ml) manteniendo la temperatura por debajo de -65°C. La reacción se agitó durante unas 2 horas adicionales a -78°C. Se añadió trietilamina (7,7 ml, 55 mmol, 6 equiv) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a -78°C. Después de calentar a temperatura ambiente, se añadió agua (100 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con agua, salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó en el sistema de cromatografía en columna automatizado ANALOGIX eluyendo con un gradiente de 0 a 5% de metanol en diclorometano para dar **14-6** (800 mg, rendimiento del 55%) en forma de un sólido blanco.

15 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-8,8-difluoro-6,7,8,9-tetrahidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepina (**14**): Hidrofluoruro de trietilamina (0,68 ml, 4,2 mmol, 3,0 equiv) y reactivo XTALFLUOR-M (680 mg, 2,8 mmol, 2,0 equiv) se añadieron secuencialmente a una disolución de 6,6,10,10-d<sub>4</sub>-8,9-dihidro-5H-tetrazolo[1,5-a]azepin-7(6H)-ona (**14-6**) (220 mg, 1,4 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, seguido de la adición de bicarbonato de sodio saturado (30 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó en un sistema de cromatografía en columna automatizado ANALOGIX eluyendo con un gradiente de 10 a 40% de acetato de etilo en heptanos para dar **14** (200 mg, rendimiento del 80%) en forma de un sólido blanco.

25 Caracterización del compuesto **14**: Pureza: > 99% por análisis de GC en una columna de CG capilar HP-5MS (30 m × 250 μm × 0,25 μm; mantener a 50°C durante 1 min, rampa de 20°/min hasta 280°C, mantener 1 min a 280°C; fase móvil, 5% de fenilmetilsiloxano, tiempo de retención = 7,43 min). GC-MS, m/z = 178,1 [M]<sup>+</sup>. Los espectros <sup>1</sup>H RMN, COSY RMN, <sup>13</sup>C RMN, <sup>19</sup>F RMN, y <sup>2</sup>H RMN, cada uno de los cuales se realizó en CDCl<sub>3</sub>, eran consistentes con que el producto era el compuesto **14**. La Figura 3 proporciona un espectro representativo <sup>2</sup>H RMN.

#### Ejemplo 6: Evaluación de la Estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos

30 Informes publicados han observado que la sustitución de deuterio puede tener efectos variables e impredecibles en la tasa de metabolismo de un compuesto. Véase, por ejemplo, Blake et al., 1975, J. Pharm. Sci. 64: 367-391; Foster, 1985, Adv. Drug Res. 14: 1-40; Kushner et al., 1999, Can. J. Physiol. Pharmacol. 79-88; Fisher et al., 2006, Curr. Opin. Drug Discov. Devel. 9: 101-109; Fukuto et al., 1991, J. Med. Chem. 34: 2871-2876.

Este ejemplo demuestra que las semividas metabólicas de isotopólogos de PTZ deuterados difieren entre sí y de la del PTZ.

35 Los microsomas hepáticos humanos (Lot # FJM) se obtuvieron de Celsis (Baltimore, Md.). Los componentes de la disolución del sistema de regeneración de NADPH A (Lot # 29850) y B (Lot # 28594) se obtuvieron de BD Gentest (Woburn, MA). La testosterona (Lot # FE111011-01) se adquirió de Cerilliant (Round Rock, TX). Todos los disolventes y tampones se obtuvieron de fuentes comerciales y se usaron sin purificación adicional.

40 Los compuestos de ensayo individuales y la testosterona se prepararon en forma de una disolución patrón 10 mM en DMSO. Una mezcla que contiene tampón de fosfato de potasio 50 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, 1 mg/ml de microsomas hepáticos humanos y compuesto de ensayo o testosterona 1 μM se pre-incubó durante 5 min a 37°C en un baño de agua con agitación. El sistema de regeneración de NADPH (NADP<sup>+</sup> 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, y cloruro de magnesio 3,3 mM) se prepararon mezclando 5 volúmenes de la disolución A y 1 volumen de la solución B y se precalentaron a 37°C en un baño de agua con agitación. Las reacciones se iniciaron añadiendo sistema de regeneración de NADPH a las mezclas de incubación. Después de 0, 5, 10, 15, 30 y 45 min de incubación, se retiraron 0,1 ml de las mezclas de reacción de la placa de incubación y se mezclaron con 0,15 ml de acetonitrilo enfriado con hielo en un pocillo apropiado de una placa de choque de 96 pocillos. La placa de choque de 96 pocillos se colocó en hielo durante 15 min, y se centrifugaron las muestras (2.500 g, 10 min, 4°C) para precipitar la proteína. Se diluyeron los sobrenadantes 1:1 (v/v) con agua que contiene verapamil (patrón interno) 0,015 μM en placa de inyección de 96 pocillos poco profunda, que se selló y se sometió a análisis de LC/MS o LC/MS/MS utilizando un espectrómetro de masas de un solo cuadrupolo API 150.

50 El compuesto residual restante (% R) se determinó a partir de las áreas de los picos de LC/MA por comparación con un punto de tiempo cero. Los valores de la semivida (t<sub>1/2</sub>) metabólica y el aclaramiento intrínseco (Cl<sub>int</sub>) se calcularon a partir de la pendiente de ln (%) representado frente al tiempo.

55 Como se muestra en la Tabla 1, en las condiciones de ensayo, se incrementó la t<sub>1/2</sub> in vitro para los compuestos 1, 2 y 4 en comparación con la t<sub>1/2</sub> del PTZ.

TABLA 1: Estabilidad metabólica de derivados de PTZ en presencia de microsomas hepáticos humanos

Compuesto	t <sub>1/2</sub> (min)	Clint (µl/min/mg)	Incremento de t <sub>1/2</sub> sobre t <sub>1/2</sub> de PTZ (%)
PTZ	521	1,3	-
Compuesto 1	756	0,9	45,1
Compuesto 2	554	1,3	6,3
Compuesto 4	567	1,2	8,8
Compuesto 3	506	1,4	-2,9
Testosterona	9,1	76	nd

5 Los resultados de la Tabla 1 demuestran que las semividas de isotopólogos de PTZ deuterado no son uniformes y difieren entre sí y del PTZ dependiendo de las posiciones de los átomos de deuterio dentro de la molécula.

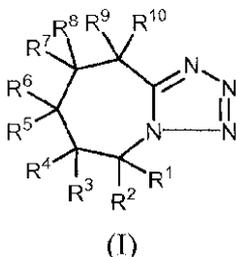
Sin más descripción, se cree que uno de experiencia media en la técnica puede, usando la descripción precedente y los ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos de la presente invención y practicar los métodos reivindicados. Se debe entender que la discusión y los ejemplos anteriores meramente presentan una descripción detallada de ciertas realizaciones, y no se desea que limiten el alcance de la descripción.

10 Los ejemplos expuestos anteriormente se proporcionan para dar a los de experiencia media en la técnica una exposición y descripción completas de cómo preparar y usar las realizaciones, y no se desea que limiten el alcance de la descripción. Las modificaciones de los modos descritos anteriormente para llevar a cabo la descripción que son obvias para personas de experiencia en la técnica se desea que estén dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

15

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que tiene la Fórmula I:



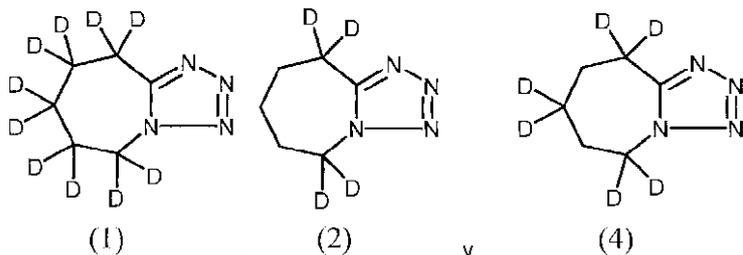
5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la que:

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio, en la que por lo menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> no es hidrógeno, y

en la que cuando cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> es hidrógeno, por lo menos uno de R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> es distinto de deuterio,

10 y en la que una posición que se designa como "D" o deuterio, se entiende que la posición tiene deuterio con una abundancia que es por lo menos 3.340 veces mayor que la abundancia natural del deuterio.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en



15 3. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

4. Una forma de dosis unitaria que comprende de 0,1 mg a 1 g del compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable, en la que la forma de dosis unitaria es apropiada para la administración oral o intravenosa a un ser humano.

20 5. El compuesto de la reivindicación 1 para uso como estimulante circulatorio o respiratorio;  
o para uso como supresor de la tos;

o para uso para tratar senilidad, confusión senil, psicosis, psiconeurosis cuando están presentes la ansiedad y la tensión nerviosa, arteriosclerosis cerebral, náusea, depresión, fatiga, debilidad, trastorno leve del comportamiento, irritabilidad, inestabilidad emocional, actitud antisocial, ansiedad, vértigo o incontinencia, o sus síntomas.

25 6. El compuesto de la reivindicación 1 para uso para mejorar la función cognitiva en un individuo con síndrome de Down, fenilcetonuria, neurofibromatosis de tipo 1, enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, síndrome de Rett, síndrome de alcoholismo fetal, un trastorno del espectro autista, alteración del ritmo circadiano, enfermedad de Alzheimer, o demencia.

JVH10-140

Secuencia de pulsos: s2pu1

Disolvente: CDCl3

Temp. 25.0 C / 298.1 K

Mercury-300BB "CB-Research"

Retraso entre pulsos 1,000 s

Pulso 2634.5 grados

Tiempo de adquisición 3,201 s

Anchura 1473.4 Hz

12000 repeticiones

OBSERVE 1k, 46,0476630 MHz

PROCESAMIENTO DE DATOS

Tamaño de FT 16384

Tiempo total 14 h, 46 min, 52 sec

INDICE	FRECUENCIA PPM	ALTURA
1	334.666	7.268
2	205.871	4.471
3	141.474	3.072
4	88.229	1.916
5	84.631	1.838
6	79.595	1.729

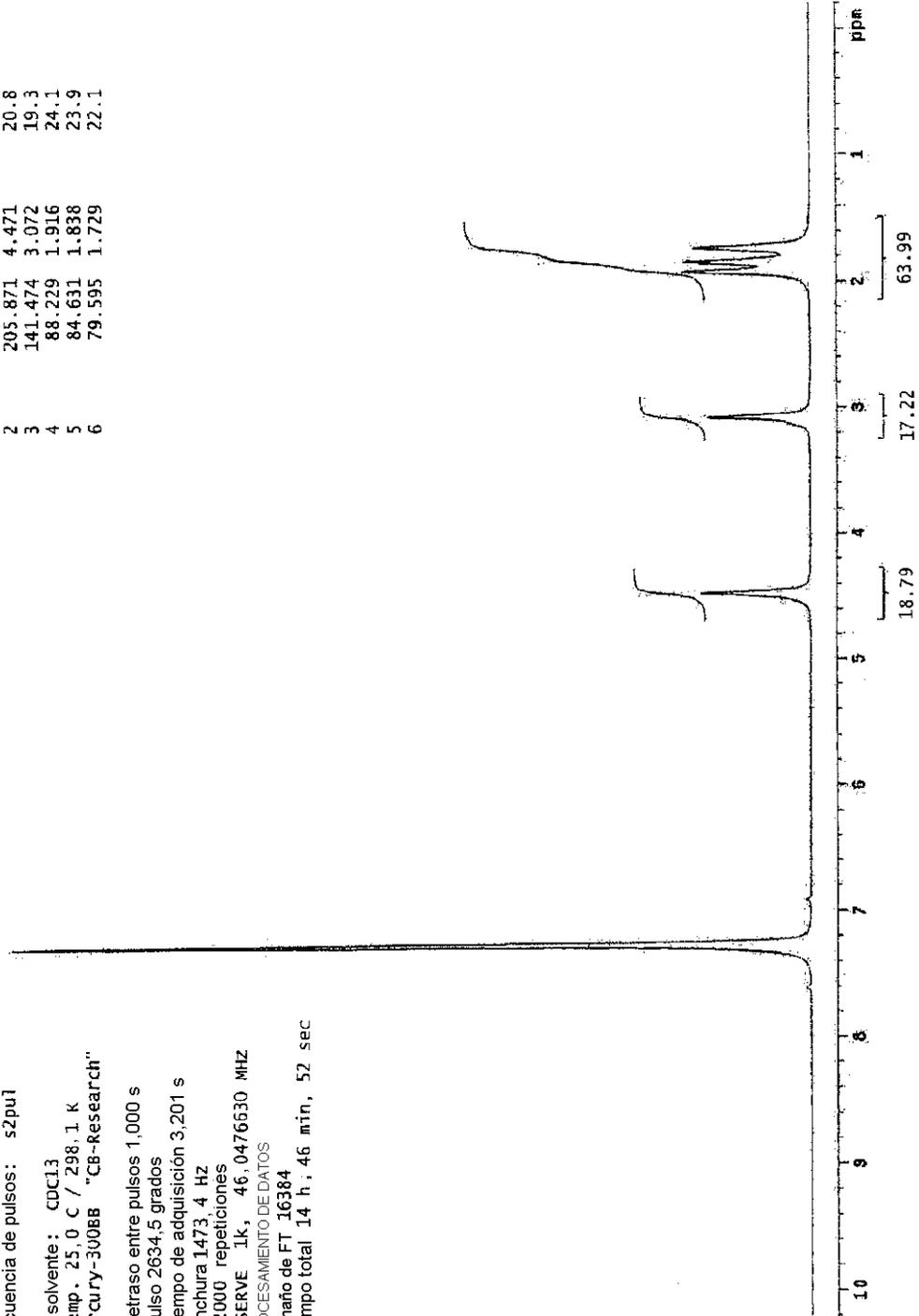


FIG.1

INDICE FRECUENCIA PPM ALTURA  
 1 -26393.6 -93.579 79.6

Muestra: JH-OF3-209  
 Identificación de la muestra: s\_Analytical\_JH-OF3-20901  
 Archivo: /home/walakup/vnmr/sys/data/Analytical/20120418/JH-OF3-209\_s2pu1\_F19\_01.fid

Secuencia de pulsos: s2pu1

Disolvente: cdc13  
 Temp. 25.0 C / 298.1 K  
 Muestra #23, Operador: Analytical .a1  
 Archivo: JH-OF3-209\_s2pu1\_F19\_01  
 Mercury-300BB "Varian-NMR"  
 Retraso entre pulsos 1,000 s  
 Pulso 30,0 grados  
 Tiempo de adquisición 0,851 s  
 Anchura 56497,2 Hz  
 16 repeticiones  
 observe F19, 282.0469092 MHz  
 PROCESAMIENTO DE DATOS  
 Anchura de línea 0,9 Hz  
 Apodización de Gauss 0,462 s  
 Tamaño de FT 131072  
 Tiempo total 0 min, 52 s

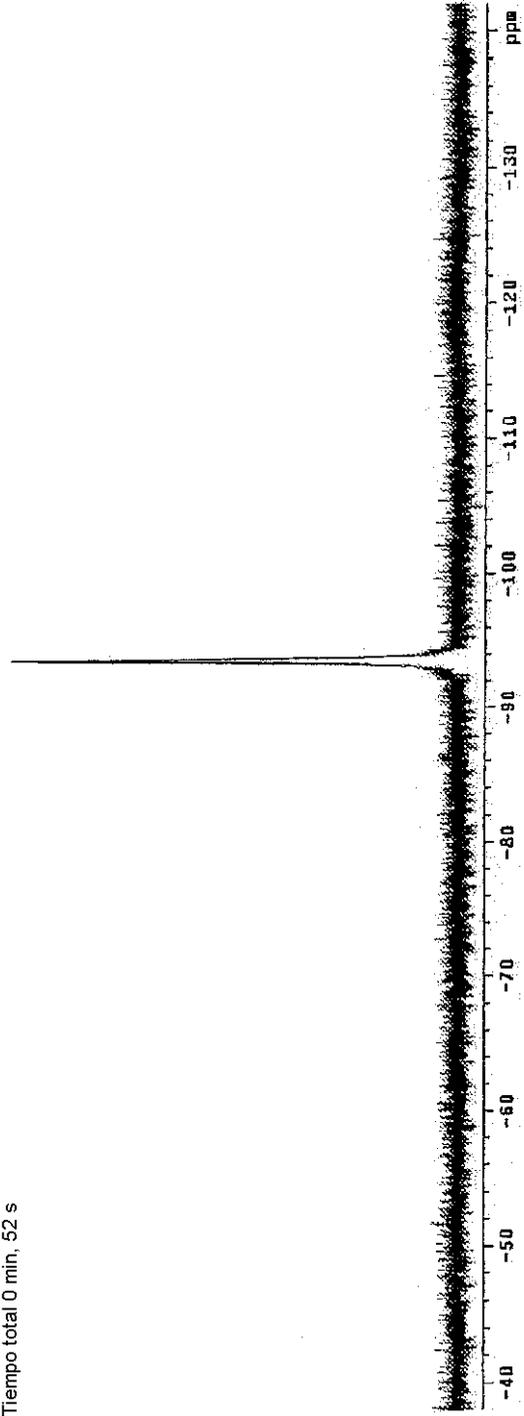


FIG. 2

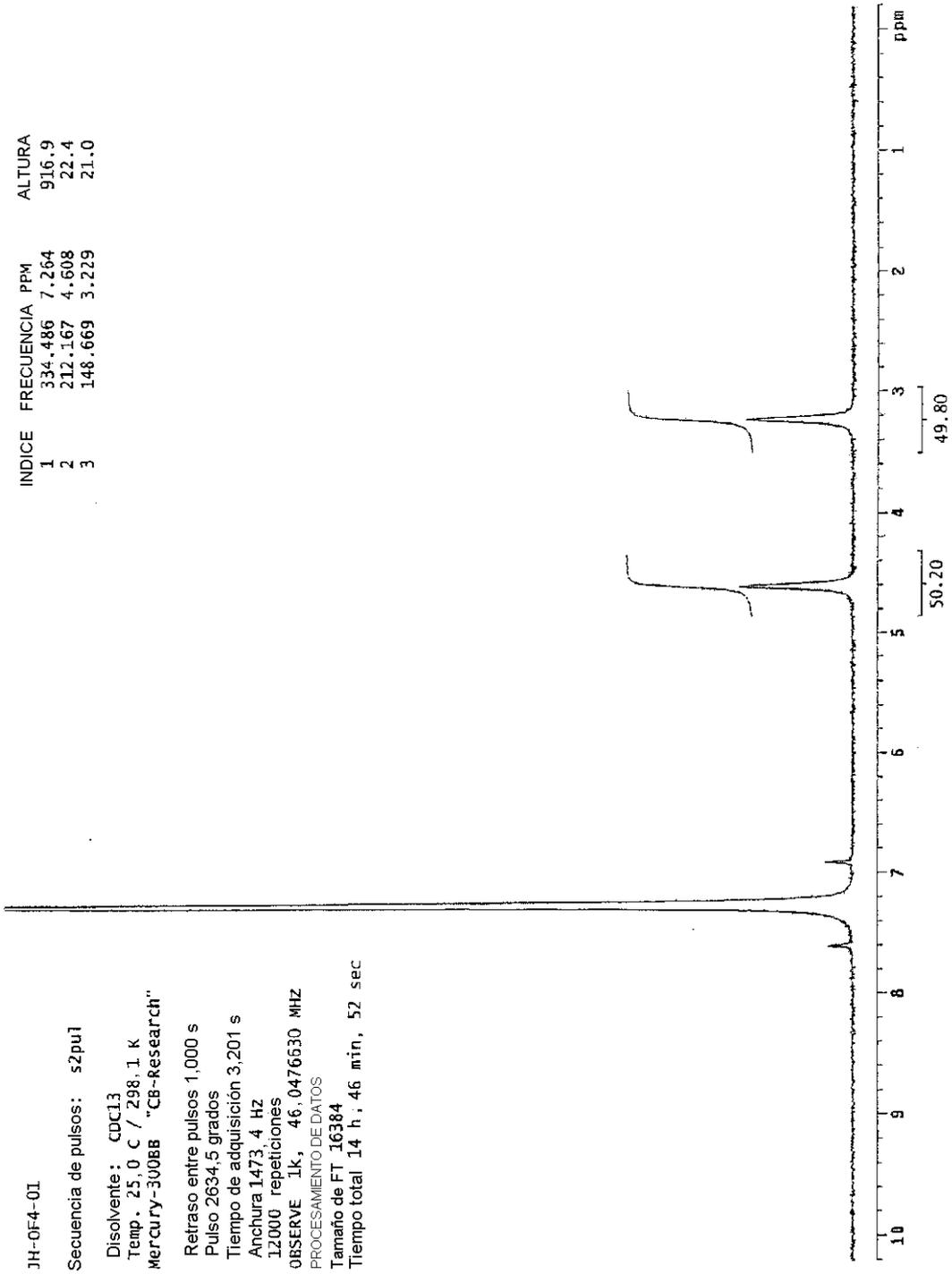


FIG. 3