

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 633 658**

51 Int. Cl.:

C07D 215/58 (2006.01)

C07D 215/227 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.09.2009 PCT/US2009/055692**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.03.2010 WO10028015**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.09.2009 E 09812145 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2337779**

54 Título: **Moduladores 2-oxo-1,2-dihidro-quinolina de la función inmunitaria**

30 Prioridad:

03.09.2008 US 93943 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.09.2017

73 Titular/es:

**TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.
(100.0%)
5 Basel Street, P.O. Box 3190
49131 Petah Tiqva, IL**

72 Inventor/es:

**GANT, THOMAS G. y
SHAHBAZ, MANOUCHEHR M.**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 633 658 T3

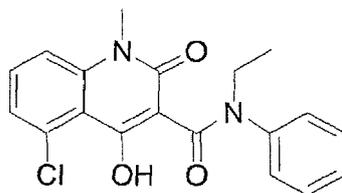
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Moduladores 2-oxo-1,2-dihidro-quinolina de la función inmunitaria

5 En el presente documento se dan a conocer nuevos compuestos de 2-oxo-1,2-dihidro-quinolina sustituida, también se proporcionan composiciones farmacéuticas compuestas por los mismos, y compuestos para su uso en métodos para modular la actividad de función inmunitaria en un sujeto para el tratamiento de trastornos tales como esclerosis múltiple y trastornos autoinmunitarios.

10 El laquinimod (ABR 215062; SAIK-MS; ABR-215062; SAIKMS; n.º CAS 248281-84-7), etil-fenil-amida del ácido 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidro-quinolin-3-carboxílico, es un modulador de la función inmunitaria. El laquinimod está actualmente en investigación para el tratamiento de esclerosis múltiple (Burton *et al.*, Curr. Neurol. & Neurosc. Reports 2007, 7(3), 223-30; Tuvesson *et al.*, Xenobiotica 2005, 35(3), 293-304; Cohen *et al.*, Int. J. Clin. Pract. 2007, 61(11), 1922-30). El laquinimod también ha mostrado ser prometedor en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios (Tuvesson *et al.*, Xenobiotica 2005, 35(3), 293-304).



Laquinimod

15 El laquinimod se somete a un extenso metabolismo oxidativo mediante enzimas del citocromo P₄₅₀, particularmente mediante CYP3A4 (Tuvesson *et al.*, Drug Metab. & Disp. 2005, 33(6), 866-72). Los metabolitos primarios incluyen aquellos formados por la hidroxilación de quinolina en diversos sitios, desmetilación de quinolina, desetilación de anilina e hidroxilación de anilina en la posición para (Tuvesson *et al.*, Xenobiotica 2005, 35(3), 293-304).

20 Jonsson *et al.* (J Med Chem, 2004, vol. 16, páginas 2075-2088) da a conocer la potencia mejorada y el perfil toxicológico superior de laquinimod con respecto a roquinimex en un estudio para evaluar la actividad de compuestos en encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE).

Efecto isotópico cinético de deuterio

25 Con el fin de eliminar sustancias foráneas tales como agentes terapéuticos, el organismo animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP), esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar con, y convertir, estas sustancias foráneas en productos intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Tales reacciones metabólicas implican con frecuencia la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) para dar un enlace π o bien carbono-oxígeno (C-O) o bien carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estable o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad tras una única dosis y a largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los compuestos originales. Para la mayoría de los fármacos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y conducen en última instancia a la administración de múltiples dosis o dosis diarias altas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$. La ecuación de Arrhenius establece que, a una temperatura dada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

35 El estado de transición en una reacción es un estado de vida corta a lo largo de la ruta de reacción durante el cual los enlaces originales se han estirado hasta su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez alcanzado el estado de transición, las moléculas pueden o bien revertir a los reactantes originales o bien formar nuevos enlaces dando lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un proceso de reacción reduciendo la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

40 La fuerza del enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional en el estado fundamental del enlace. Esta energía vibracional depende de la masa de los átomos que forman el enlace, y aumenta a medida que aumenta la masa de uno o ambos de los átomos que constituyen el enlace. Dado que el deuterio (D) tiene el doble de masa que el protio (¹H), un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C-¹H. Si se rompe un enlace C-¹H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la mayor energía de estado de transición), entonces sustituir ese protio por un deuterio provocará una disminución de la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético de deuterio (DKIE). La magnitud del DKIE puede expresarse como la razón entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-¹H, y la misma reacción en la que se sustituye protio por deuterio. El DKIE puede oscilar entre aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) y números muy grandes, tales como 50 o más. La sustitución de

hidrógeno por tritio da como resultado un enlace aún más fuerte que el deuterio y proporciona efectos isotópicos numéricamente más grandes

El deuterio (^2H o D) es un isótopo estable y no radiactivo de hidrógeno que tiene aproximadamente el doble de masa que el protio (^1H), el isótopo más común del hidrógeno. El óxido de deuterio (D_2O o “agua pesada”) tiene el mismo aspecto y sabor que H_2O , pero tiene propiedades físicas diferentes.

Cuando se proporciona D_2O puro a roedores, se absorbe fácilmente. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando se ha sustituido aproximadamente el 0-15% del agua corporal por D_2O , los animales están sanos pero no pueden aumentar de peso tan rápidamente como el grupo de control (sin tratar). Cuando se ha sustituido aproximadamente el 15-20% del agua corporal por D_2O , los animales se vuelven excitables. Cuando se ha sustituido aproximadamente el 20-25% del agua corporal por D_2O , los animales se vuelven tan excitables que experimentan convulsiones frecuentes cuando se les estimula. Aparecen lesiones cutáneas, úlceras en las pezuñas y los hocicos, y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando se ha sustituido aproximadamente el 30% del agua corporal por D_2O , los animales se niegan a comer y entran en estado comatoso. Su peso corporal disminuye de manera pronunciada y sus tasas metabólicas disminuyen muy por debajo de lo normal, produciéndose la muerte a una sustitución por D_2O de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 35%. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más del treinta por ciento del peso corporal anterior debido a D_2O . Estudios también han mostrado que el uso de D_2O puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y potenciar la citotoxicidad de determinados agentes antineoplásicos.

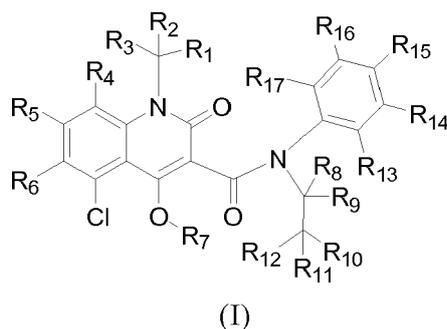
La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), farmacodinamia (PD) y perfiles de toxicidad se ha demostrado anteriormente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, se usó el DKIE para disminuir la hepatotoxicidad de halotano, supuestamente limitando la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a cambio metabólico. El cambio metabólico se produce cuando xenógenos, secuestrados mediante enzimas de fase I, se unen transitoriamente y vuelven a unirse en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). El cambio metabólico se permite mediante el tamaño relativamente grande de cavidades de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos así como metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede conferir más o menos toxicidad. Tales obstáculos no son evidentes y no son predecibles a priori para ninguna clase de fármaco.

El laquinimod es un modulador de la función inmunitaria. Los enlaces carbono-hidrógeno de laquinimod contienen una distribución de isótopos de hidrógeno que se produce de manera natural, concretamente ^1H o protio (aproximadamente el 99,9844%), ^2H o deuterio (aproximadamente el 0,0156%) y ^3H o tritio (en el intervalo de entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio per 10^{18} átomos de protio). Niveles aumentados de incorporación de deuterio pueden producir un efecto isotópico cinético de deuterio (DKIE) detectable que puede afectar a los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de laquinimod en comparación con laquinimod que tiene niveles de deuterio que se producen de manera natural.

Basándose en descubrimientos realizados en el laboratorio, así como teniendo en cuenta la bibliografía, el laquinimod se metaboliza en seres humanos en el anillo de quinolina, el grupo N-metilo, el grupo N-etilo y el anillo de fenilo. El presente enfoque tiene potencial para prevenir el metabolismo en estos sitios. Otros sitios en la molécula también pueden experimentar transformaciones que conducen a metabolitos con farmacología/toxicología que todavía no se conocen. Limitar la producción de estos metabolitos tiene potencial para disminuir el peligro de la administración de tales fármacos y puede incluso permitir una dosificación aumentada y/o eficacia aumentada. Todas estas transformaciones pueden producirse mediante enzimas expresadas de manera polimórfica, empeorando la variabilidad entre pacientes. Además, algunos trastornos se tratan mejor cuando se medica al sujeto de manera constante o durante un periodo de tiempo prolongado. Por todos los motivos anteriores, un medicamento con una semivida más larga puede dar como resultado una eficacia mayor y ahorros de costes. Pueden usarse diversos patrones de deuteración para (a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (b) aumentar la semivida del fármaco original, (c) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, (f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos y/o (g) crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para politerapia, tanto si la politerapia es intencionada como si no. El enfoque de deuteración tiene un gran potencial para ralentizar el metabolismo de laquinimod y atenuar la variabilidad entre pacientes.

Se han descubierto compuestos y composiciones farmacéuticas novedosos, algunos de los cuales se ha encontrado que modulan la función inmunitaria, junto con métodos de síntesis y uso de los compuestos, incluyendo compuestos para su uso en métodos para el tratamiento de trastornos mediados por la función inmunitaria en un paciente mediante administración de los compuestos.

En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos tienen la fórmula estructural I:



o un sal, solvato, del mismo, en la que:

R₁-R₁₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y

al menos uno de R₁-R₁₇ es deuterio.

- 5 Determinados compuestos dados a conocer en el presente documento pueden presentar actividad de modulación de la función inmunitaria útil, y pueden usarse en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno en el que la función inmunitaria desempeña un papel activo. Por tanto, determinadas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos dados a conocer en el presente documento junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos de preparación y uso de los compuestos y las composiciones.
- 10 Determinadas realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para modular la función inmunitaria. Otras realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar un trastorno mediado por la función inmunitaria en un paciente que necesita tal tratamiento, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición según la presente invención. También se proporciona el uso de determinados compuestos dados a conocer en el presente documento para su uso en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno mejorado mediante la modulación de la función inmunitaria.
- 15

Los compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento también pueden contener isótopos menos prevalentes para otros elementos, incluyendo, pero sin limitarse a, ¹³C o ¹⁴C para el carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para el azufre, ¹⁵N para el nitrógeno, y ¹⁷O o ¹⁸O para el oxígeno.

- 20 En determinadas realizaciones, el compuesto dado a conocer en el presente documento puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente el 0,000005% de D₂O o aproximadamente el 0,00001% de DHO, suponiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto tal como se da a conocer en el presente documento se metabolizan y liberan como D₂O o DHO. En determinadas realizaciones, los niveles de D₂O que se muestra que provocan toxicidad en animales son mucho mayores incluso que el límite máximo de exposición provocado por la administración del compuesto enriquecido con deuterio tal como se da a conocer en el presente documento. Por tanto, en determinadas realizaciones, el compuesto enriquecido con deuterio dado a conocer en el presente documento no debe provocar ninguna toxicidad adicional debida a la formación de D₂O o DHO tras el metabolismo del fármaco.
- 25

- 30 En determinadas realizaciones, los compuestos deuterados dados a conocer en el presente documento mantienen los aspectos beneficiosos de las moléculas no enriquecidas de manera isotópica correspondientes al tiempo que aumentan sustancialmente la dosis máxima tolerada, disminuyen la toxicidad, aumentan la semivida (T_{1/2}), reducen la concentración en plasma máxima (C_{máx}) de la dosis mínima eficaz (MED), reducen la dosis eficaz y por tanto disminuyen la toxicidad no relacionada con el mecanismo, y/o reducen la probabilidad de interacciones farmacológicas.

- 35 Tal como se usan en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados indicados.

Las formas en singular “un(o)”, “una” y “el/la” pueden referirse a artículos en plural a menos que se mencione específicamente lo contrario.

- 40 Se pretende que el término “aproximadamente”, tal como se usa en el presente documento, cualifique los valores numéricos que modifica, indicando que tal valor es variable dentro de un margen de error. Cuando no se menciona ningún margen de error particular, tal como una desviación estándar para un valor medio dado en un gráfico o una tabla de datos, debe entenderse que el término “aproximadamente” significa aquel intervalo que abarca el valor mencionado y también el intervalo que se incluirá redondeando hacia arriba o hacia abajo hasta esa cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

- 45 Cuando se dan a conocer intervalos de valores, se usa la notación “desde n₁ ... hasta n₂” o “n₁-n₂”, donde n₁ y n₂ son los números, entonces, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta notación incluya los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre, e incluyendo, los valores de

extremo.

El término “enriquecimiento con deuterio” se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar del hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento con deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición especificada. Dado que la distribución de deuterio que se produce de manera natural es de aproximadamente el 0,0156%, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente el 0,0156%. El enriquecimiento con deuterio puede determinarse usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto habitual en la técnica, incluyendo espectrometría de masas y espectroscopía por resonancia magnética nuclear.

El término “es/son deuterio”, cuando se usa para describir una posición dada en una molécula tal como R₁-R₁₇ o el símbolo “D”, cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural. En una realización, el enriquecimiento con deuterio es de no menos de aproximadamente el 1%, en otra de no menos de aproximadamente el 5%, en otra de no menos de aproximadamente el 10%, en otra de no menos de aproximadamente el 20%, en otra de no menos de aproximadamente el 50%, en otra de no menos de aproximadamente el 70%, en otra de no menos de aproximadamente el 80%, en otra de no menos de aproximadamente el 90%, o en otra de no menos de aproximadamente el 98% de deuterio en la posición especificada.

El término “enriquecimiento isotópico” se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en una posición dada en una molécula en lugar del isótopo más prevalente del elemento.

El término “no enriquecido de manera isotópica” se refiere a una molécula en la que los porcentajes de los diversos isótopos son sustancialmente los mismos que los porcentajes que se producen de manera natural.

Existen centros asimétricos en los compuestos dados a conocer en el presente documento. Estos centros se designan mediante los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros D e isómeros L, y mezclas de los mismos. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos de manera sintética a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguido por separación tal como conversión en una mezcla de diastereómeros seguido por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas de cromatografía quiral, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular o bien están disponibles comercialmente o bien pueden prepararse y resolverse mediante técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros *cis*, *trans*, *syn*, *anti*, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z) así como las mezclas apropiadas de los mismos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; esta invención proporciona todos los isómeros tautoméricos. Adicionalmente, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden existir en formas tanto sin solvatar así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas sin solvatar.

El término “enlace” se refiere a una unión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos unidos mediante el enlace forman parte de una estructura más grande. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos que se especifique lo contrario. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

Se pretende que el término “trastorno” tal como se usa en el presente documento sea generalmente sinónimo de, y se usa de manera intercambiable con, los términos “enfermedad” y “estado” (como en estado médico), en cuanto a que todos ellos reflejan un estado anómalo del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que afecta al funcionamiento normal, se manifiesta normalmente por signos y síntomas distintivos.

Se pretende que los términos “tratar”, “que trata” y “tratamiento” incluyan aliviar o eliminar un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno; o aliviar o erradicar la(s) causa(s) del propio trastorno. Tal como se usa en el presente documento, se pretende que la referencia al “tratamiento” de un trastorno incluya la prevención. Los términos “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a un método de retrasar o descartar la aparición de un trastorno; y/o sus síntomas acompañantes, evitando que un sujeto adquiera un trastorno o reduciendo el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno que está tratándose. El término “cantidad terapéuticamente eficaz” también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, un tejido, sistema, animal o ser humano que busca un investigador, veterinario, médico o clínico.

El término “sujeto” se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitarse a, un primate (por ejemplo, ser humano, mono, chimpancé, gorila y similares), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones y similares), lagomorfos, porcinos (por ejemplo, cerdo, cerdos enanos), equinos, caninos, felinos y similares. Los términos “sujeto” y “paciente” se usan de manera intercambiable en el presente documento haciendo referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico en la presente divulgación. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una razón fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, tal administración también abarca el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de los trastornos descritos en el presente documento.

El término “función inmunitaria” se refiere a la colección de mecanismos dentro de un organismo que protege frente a la enfermedad. Tales mecanismos incluyen macrófagos, linfocitos T y linfocitos B y sus actividades respectivas.

El término “trastorno mediado por la función inmunitaria” se refiere a un trastorno que se caracteriza por una función inmunitaria anómala. Un trastorno mediado por la función inmunitaria puede estar mediado completa o parcialmente por la modulación de la función inmunitaria en un sujeto. En particular, un trastorno mediado por la función inmunitaria es uno en el que la modulación de la función inmunitaria da como resultado cierto efecto sobre el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un modulador de la función inmunitaria da como resultado cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que están tratándose.

El término “modulador de la función inmunitaria” se refiere a la capacidad de un compuesto dado a conocer en el presente documento para alterar la actividad de función inmunitaria. Un modulador de la función inmunitaria puede estimular la actividad de función inmunitaria, puede activar o inhibir la actividad de función inmunitaria dependiendo de la concentración del compuesto a la que se expone al sujeto, o puede inhibir la actividad de función inmunitaria. Tal activación o inhibición puede estar supeditada a la aparición de un acontecimiento específico, tal como activación de una ruta de transducción de señales, y/o puede manifestarse solo en tipos de células particulares. Por ejemplo, compuestos dados a conocer en el presente documento pueden modular la función inmunitaria inhibiendo la infiltración tanto de células T CD4⁺ como de macrófagos en tejidos del sistema nervioso central y cambiando la población de linfocitos T a favor de células que expresan interleucina (IL)-4, IL-10 y factor de crecimiento transformante beta de citocinas Th2/Th3. En algunas realizaciones, la modulación de la función inmunitaria puede evaluarse usando el método descrito en Karussis *et al.*, *Ann. Neurol.* 1993, (34), 654-660; Yang, *et al.*, *Journal of Neuroimmunology* 2004, 156(1-2), 3-9; Brunmark *et al.*, *J. Neuroimmunol.* 2002, 130, 163-172; y Jonsson *et al.*, *J. Med. Chem.* 2004, 47, 2075-88.

El término “terapéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, son acordes a una razón riesgo/beneficio razonable y son eficaces para su uso previsto.

El término “portador farmacéuticamente aceptable”, “excipiente farmacéuticamente aceptable”, “portador fisiológicamente aceptable” o “excipiente fisiológicamente aceptable” se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación líquido o sólido. Cada componente debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de ser compatible con los demás componentes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones, acorde a una razón riesgo/beneficio razonable. Véase, Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5^a edición; Rowe *et al.*, Eds., *The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association*: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3^a edición; Ash and Ash Eds., *Gower Publishing Company*: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., *CRC Press LLC*: Boca Raton, FL, 2004).

Los términos “principio activo”, “compuesto activo” y “sustancia activa” se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Los términos “fármaco”, “agente terapéutico” y “agente quimioterápico” se refieren a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

El término “excipiente de control de la liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término “excipiente no de control de la liberación” se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa a partir de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

5 Los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. El término “sal terapéuticamente aceptable”, tal como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos dados a conocer en el presente documento que son terapéuticamente aceptables tal como se define en el presente documento. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o separarse haciendo reaccionar el compuesto apropiado con una base o un ácido adecuado. Las sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido y de base.
10 Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, consúltese el “Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use”, Stah and Wermuth, Ed.; (Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, 2002) y Berge *et al.*, J. Pharm. Sci. 1977, 66, 1-19.

15 Los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

25 Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de cinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluyendo 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-hidroxi-etil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

30 Aunque puede ser posible administrar los compuestos de la invención objeto como el compuesto químico en bruto, también es posible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de determinados compuestos dados a conocer en el presente documento, o una o más sales, profármacos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros componentes terapéuticos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Cualquiera de las técnicas, portadores y excipientes bien conocidos pueden usarse como adecuados y tal como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas dadas a conocer en el presente documento pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procedimientos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, pulverización, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento o compresión. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo formas de dosificación de liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, programada y de retención gástrica. Estas formas de dosificación pueden prepararse según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la técnica (véase, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, citado anteriormente; Modified-Release Drug Deliver Technology, Rathbone *et al.*, Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, NY, 2002; Vol. 126).

35 Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Normalmente, estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la invención objeto o una sal, profármaco o solvato farmacéuticamente del mismo (“principio activo”) con el portador que constituye uno o más componentes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en asociación de manera uniforme e íntima el principio activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y después, si es necesario, conformando el producto para dar la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos dados a conocer en el presente documento adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas, sellos o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas duras compuestas por gelatina, así como cápsulas blandas, selladas, compuestas por gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Pueden prepararse comprimidos mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes auxiliares. Pueden prepararse comprimidos obtenidos mediante compresión comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Pueden prepararse comprimidos moldeados moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de modo que proporcionan una liberación lenta o controlada del principio activo en los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas duras pueden contener los principios activos en mezcla con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes. Los núcleos de grageas se dotan de recubrimientos adecuados. Con este fin, pueden usarse disoluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábica, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca, y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de grageas para la identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuesto activo.

Los compuestos pueden formularse para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilización y/o dispersión. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma en polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos de la clase descrita anteriormente.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones estériles para inyección acuosas y no acuosas (aceitosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir incluyen agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones para inyección acuosas pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes adecuados o agentes que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de disoluciones altamente concentradas.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, los compuestos también puede formularse como preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implantación (por ejemplo por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados moderadamente solubles, por ejemplo, como sal moderadamente soluble.

Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base con sabor tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.

Los compuestos también pueden formularse en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.

Determinados compuestos dados a conocer en el presente documento pueden administrarse por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto dado a conocer en el presente documento de manera externa a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de un compuesto de este tipo en el oído, el ojo y la nariz, de tal manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. En cambio, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de inflamación tales como geles, pomadas, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído o la nariz.

5 Para la administración mediante inhalación, pueden administrarse compuestos desde un insuflador, nebulizador, envases a presión u otros medios convenientes de administración de una pulverización en aerosol. Los envases a presión pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol a presión, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Alternativamente, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos según la invención 10 pueden adoptar la forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o envases de tipo blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo con ayuda de un inhalador o insuflador.

15 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, tal como se menciona a continuación en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o mediante inyección a una dosis de desde 0,1 hasta 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de desde 5 mg hasta 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionados en unidades diferenciadas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que es eficaz a tal dosificación o como múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, habitualmente alrededor de 10 mg a 200 mg. 20

La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular.

Los compuestos pueden administrarse en diversos modos, por ejemplo, por vía oral, tópica o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será responsabilidad del médico encargado. El nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que esté tratándose, y la gravedad del trastorno que esté tratándose. Además, la vía de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad. 25

30 En el caso en el que el estado del paciente no mejora, a criterio del médico la administración de los compuestos puede administrarse de manera crónica, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, incluyendo a lo largo de toda la duración de la vida del paciente, con el fin de mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas del trastorno del paciente.

35 En el caso en el que el estado del paciente sí mejora, a criterio del médico la administración de los compuestos puede proporcionarse de manera continua o suspenderse temporalmente durante un determinado periodo de tiempo (es decir, un "descanso farmacológico").

Una vez que se ha producido la mejora de los estados del paciente, si es necesario se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, puede reducirse la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, en función de los síntomas, hasta un nivel al que se mantiene el trastorno mejorado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recidiva de síntomas. 40

En el presente documento se dan a conocer compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un trastorno mediado por la función inmunitaria que comprenden administrar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene un trastorno de este tipo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 Los trastornos mediados por la función inmunitaria, incluyen, pero no se limitan a, esclerosis múltiple y trastornos autoinmunitarios, y/o cualquier trastorno que pueda reducirse, aliviarse o prevenirse mediante la administración de un modulador de la función inmunitaria.

En determinadas realizaciones, unos compuestos para su uso en un método de tratamiento de un trastorno mediado por la función inmunitaria comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o una sal, solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para producir: (1) disminución de la variación entre individuos de los niveles en plasma del compuesto o un metabolito del mismo; (2) aumento de los niveles en plasma promedio del compuesto o disminución de los niveles en plasma promedio de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) disminución de la inhibición de, y/o el metabolismo mediante, al menos una isoforma de monoamina oxidasa o citocromo P₄₅₀ en el sujeto; (4) disminución del metabolismo mediante al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresada de manera polimórfica en el sujeto; (5) mejora estadísticamente significativa de al menos un criterio de valoración de control del trastorno y/o erradicación del trastorno; (6) mejora de un efecto clínico durante el tratamiento del trastorno, (7) 50

prevención de recidiva, o retraso del empeoramiento o aparición, de parámetros alimentarios o hepáticos anómalos como beneficio clínico primario, o (8) reducción o eliminación de cambios perjudiciales en cualquier criterio de valoración de la función hepatobiliar de diagnóstico, en comparación con el compuesto no enriquecido de manera isotópica correspondiente.

- 5 En determinadas realizaciones, se reduce la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento, o metabolitos de los mismos; se aumentan los niveles en plasma promedio del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; se reducen los niveles en plasma promedio de un metabolito del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; se reduce la inhibición de una isoforma de monoamina oxidasa o citocromo P₄₅₀ mediante un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento; o se reduce el metabolismo del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento mediante al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresada de manera polimórfica; en más de aproximadamente el 5%, más de aproximadamente el 10%, más de aproximadamente el 20%, más de aproximadamente el 30%, más de aproximadamente el 40% o en más de aproximadamente el 50% en comparación con el compuesto no enriquecido de manera isotópica correspondiente.
- 10
- 15 Los niveles en plasma del compuesto tal como se da a conocer en el presente documento, o metabolitos del mismo, pueden medirse usando los métodos descritos por Li *et al.* Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19, 1943-1950; Sennbro, *et al.*, Rapid Communications in Mass Spectrometry 2006, 20(22), 3313-3318; Edman, *et al.*, Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2003, 785(2); y cualquier referencia citada en los mismos y modificaciones realizadas a los mismos.
- 20 Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.
- 25

Los ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, MAO_A y MAO_B.

- La inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ se mide mediante el método de Ko *et al.*, British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351. La inhibición de la isoforma MAO_A se mide mediante el método de Weyler *et al.*, J. Biol Chem. 1985, 260, 13199-13207. La inhibición de la isoforma MAO_B se mide mediante el método de Uebelhack *et al.* Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192.
- 30

Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ expresadas de manera polimórfica en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

- Las actividades metabólicas de microsomas hepáticos, isoformas del citocromo P₄₅₀ e isoformas de monoamina oxidasa se miden mediante los métodos descritos en el presente documento.
- 35

Los ejemplos de criterios de valoración de control del trastorno y/o erradicación del trastorno mejorados, o efectos clínicos mejorados, incluyen, pero no se limitan a, número acumulativo de lesiones activas observadas en la semana 24, número acumulativo y activo de lesiones activas y que potencian el gadolinio en IRM cada 8 semanas, tasa de recidiva, puntuación funcional compuesta de esclerosis múltiple, evaluación de la calidad de vida mediante formulario abreviado 36 (Burton *et al.*, Curr. Neurol. & Neurosc. Reports 2007, 7(3), 223-30).

40

- Los ejemplos de criterios de valoración de la función hepatobiliar de diagnóstico incluyen, pero no se limitan a, alanina aminotransferasa ("ALT"), glutámico-pirúvico transaminasa sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), razones ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP", " γ -GTP" o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia de hígado, ecografía de hígado, gammagrafía de hígado, 5'-nucleotidasa y proteína en sangre. Los criterios de valoración hepatobiliares se comparan con los niveles normales mencionados tal como se facilitan en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, 1999. Estos ensayos los llevan a cabo laboratorios acreditados según el protocolo convencional.
- 45

- Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, algunos compuestos y formulaciones dados a conocer en el presente documento pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Animales de compañía más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.
- 50

Terapia de combinación

- Los compuestos dados a conocer en el presente documento también pueden combinarse o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por la función inmunitaria. O bien, a modo de ejemplo únicamente, puede potenciarse la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en el presente
- 55

documento mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener solo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico global para el paciente).

5 Tales otros agentes, adyuvantes o fármacos, pueden administrarse por una vía y en una cantidad usadas habitualmente para ello, simultáneamente o de manera secuencial con un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento. Cuando se usa un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento de manera contemporánea con uno o más de otros fármacos, puede utilizarse, pero no se requiere, una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto dado a conocer en el presente documento.

10 En determinadas realizaciones, los compuestos dados a conocer en el presente documento pueden combinarse con uno o más inmunomoduladores, fármacos esteroideos o ciclosporinas.

15 En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en el presente documento pueden combinarse con uno o más inmunomoduladores conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitarse a, filgrastim, molgramostim, sargramostim, lenograstim, ancestim, pegfilgrastim, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a, interferón omega, aldesleukina, oprelvekin, lentinan, roquinimex, vacuna BCG, pegademasa, pidotimod, poli-I:C, poli-ICLC, timopentina, inmunocianina, tasonermina, vacuna para el melanoma, acetato de glatirámico, diclorhidrato de histamina, mifamurtida, plerixafor, muromonab-CD3, inmunoglobulina antilinfocitos (caballo), inmunoglobulina antitímocitos (conejo), ácido micofenólico, sirolimús, leflunomida, alefacept, everolimús, gusperimús, efalizumab, abetimús, natalizumab, abatacept, eculizumab, etanercept, infliximab, afelimomab, adalimumab, certolizumab pegol, daclizumab, basiliximab, anakinra, ciclosporina, tacrolimús, azatioprina, talidomida, metotrexato y lenalidomida.

25 Los compuestos dados a conocer en el presente documento también pueden administrarse en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitarse a, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (IRN) tales como atomoxetina; inhibidores de la recaptación de dopamina (IRDA), tales como metilfenidato; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), tal como milnaciprán; sedantes, tales como diazepam; inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (IRND), tal como bupropión; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina-dopamina (IRSND), tales como venlafaxina; inhibidores de monoamina oxidasa, tales como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tales como fosforamidona; opioides, tales como tramadol; antagonistas de receptores de tromboxano, tales como ifetrobán; agentes de apertura de canales de potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores del factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueantes de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abdximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tales como Questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueantes de los canales de calcio, tales como besilato de amlodipino; activadores de canales de potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, triclorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilida, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombóticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa y complejo activador de plasminógeno anisoilado-estreptocinasa (APSAC); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamol, gliburida y glipizida), tiazolidindionas (por ejemplo troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona) y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormona de crecimiento; inhibidores de α_2 ; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de proteína tirosina cinasas; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimús, Prograf), micofenolato mofetilo; agentes quimioterápicos; inmunosupresores; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestágenos y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante y acetato de octreotida; agentes perturbadores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos de origen vegetal, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína transferasa; y

5 ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos tales como hidroxurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

10 Por tanto, en otro aspecto, determinadas realizaciones proporcionan compuestos para su uso en métodos para tratar trastornos mediados por la función inmunitaria en un sujeto humano o animal que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto dado a conocer en el presente documento eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno que se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, determinadas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto dado a conocer en el presente documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por la función inmunitaria.

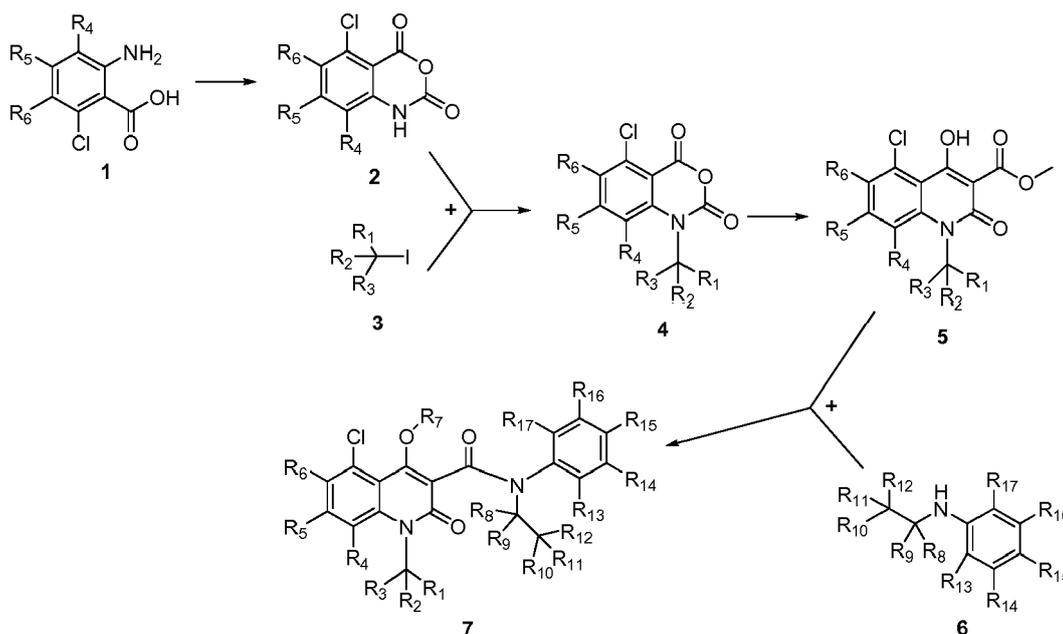
Métodos generales de síntesis para preparar compuestos

15 Puede introducirse hidrógeno isotópico en un compuesto tal como se da a conocer en el presente documento mediante técnicas de síntesis que emplean reactivos deuterados, mediante lo cual las velocidades de incorporación están predeterminadas; y/o mediante técnicas de intercambio en las que las velocidades de incorporación vienen determinadas por las condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis en las que se inserta tritio o deuterio directa y específicamente mediante reactivos tritidos o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden producir una alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química requerida. Por otro lado, las técnicas de intercambio pueden producir una menor incorporación de tritio o deuterio, distribuyéndose a menudo el isótopo por muchos sitios en la molécula.

25 Los compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento pueden prepararse mediante métodos que conoce un experto en la técnica y modificaciones de rutina de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos en el presente documento y modificaciones de rutina de los mismos, y/o procedimientos que se encuentran en Wennerberg *et al.*, Org. Proc. Res. & Dev. 2007, 11(4), 674-80; Wang *et al.*, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2007, 17(10), 2817-2822; Jansson *et al.*, J. Org. Chem. 2006, 71(4), 1658-67; Joensson *et al.*, J. Med. Chem. 2004, 47(8), 2075-88; documentos US 2007/088050; US 2005/215586; US 2005/192315; US 2004/034227; WO 2005/74899; WO 2003106424; y WO 1999/55678. También pueden prepararse compuestos tal como se dan a conocer en el presente documento tal como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones de rutina de los mismos.

Pueden usarse los siguientes esquemas para poner en práctica la presente invención. Cualquier posición mostrada como hidrógeno puede sustituirse opcionalmente por deuterio.

Esquema 1



35 Se hace reaccionar el compuesto 1 con un equivalente de fosgeno o cloroformiato apropiado, tal como carbonocloridato de isopropilo, en presencia de un agente de deshidratación apropiado, tal como cloruro de acetilo,

en un disolvente apropiado, tal como 1,4-dioxano, a temperatura elevada para dar el compuesto 2. Se hace reaccionar el compuesto 2 con el compuesto 3 en presencia de una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, bajo una atmósfera inerte, tal como nitrógeno, para dar el compuesto 4. Se hace reaccionar el compuesto 4 con un derivado de malonato apropiado, tal como malonato de dietilo, en presencia de una base apropiada, tal como hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como dimetilformamida, a temperatura elevada, para dar el compuesto 5. Se hace reaccionar el compuesto 5 con el compuesto 6 en un disolvente apropiado, tal como n-heptano, a temperatura elevada, para dar el compuesto 7 de fórmula I.

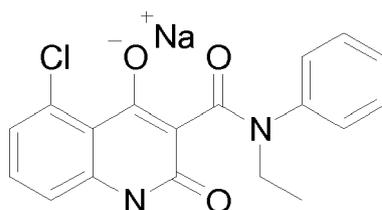
Puede incorporarse deuterio en diferentes posiciones de manera sintética, según los procedimientos de síntesis mostrados en el esquema I, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₄-R₆, puede usarse el compuesto 1 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₃, puede usarse el compuesto 3 con las sustituciones de deuterio correspondientes. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₈-R₁₇, puede usarse el compuesto 6 con las sustituciones de deuterio correspondientes.

Puede incorporarse deuterio en diversas posiciones que tienen un protón intercambiable, tales como el hidroxilo OH, mediante intercambio en equilibrio protón-deuterio. Por ejemplo, para introducir deuterio en R₇, puede reemplazarse este protón por deuterio de manera selectiva o no selectiva a través de un método de intercambio protón-deuterio conocido en la técnica.

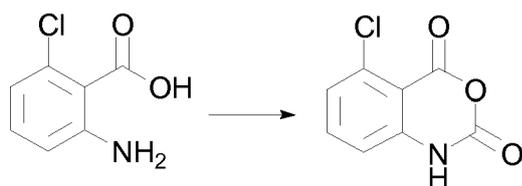
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Se generaron todos los nombres IUPAC usando ChemDraw 10.0 de CambridgeSoft.

EJEMPLO 1

5-Cloro-3-(etil(fenil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio

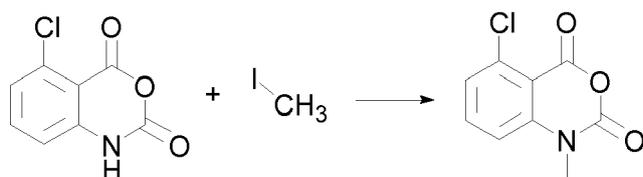


Etapa 1



5-Cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se añadió gota a gota carbonocloridato de isopropilo (50 ml, 4,50 equiv.) a una suspensión de ácido 2-amino-6-clorobenzoico (20 g, 116,56 mmol, 1,00 equiv.) en 1,4-dioxano (150 ml). Se mantuvo la disolución resultante a aproximadamente 90°C durante 30 minutos, y luego se enfrió hasta aproximadamente 50°C. Se añadió cloruro de acetilo (50 ml, 6,00 equiv.) en una porción, y se mantuvo la disolución a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 30 minutos. Se recogieron por filtración los sólidos resultantes y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 10:1) para proporcionar el producto del título como un sólido de color blanco grisáceo (17,6 g, rendimiento: 76%).

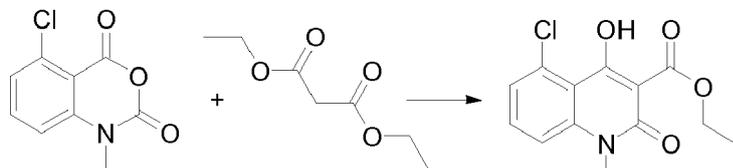
Etapa 2



5-Cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona: Bajo una atmósfera de nitrógeno, se disolvió 5-cloro-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona (10 g, 50,61 mmol, 1,00 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (100 ml) a aproximadamente 5°C. Luego se añadieron hidruro de sodio (2,8 g, 121,5 mmol, 2,4 equiv.) y yoduro de metilo (5,7 ml, 2 equiv.), y se agitó la mezcla resultante a la temperatura ambiental durante aproximadamente 16 horas. Se purgó la mezcla con

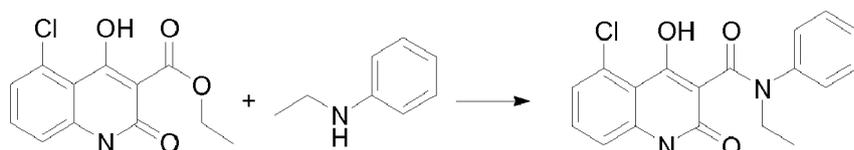
nitrógeno durante aproximadamente 1 hora para dar el producto del título como un sólido amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

Etapa 3



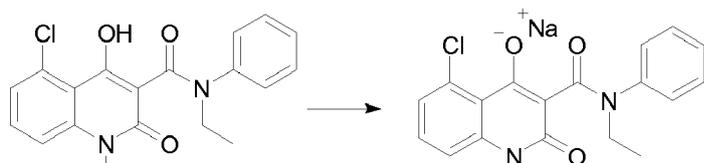
- 5 5-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo: Se añadió hidruro de sodio (1,9 g, 79,17 mmol, 1,60 equiv.) en varias porciones a la mezcla de 5-cloro-1-metil-1H-benzo[d][1,3]oxazin-2,4-diona en *N,N*-dimetilformamida de la etapa 2. Entonces se añadió malonato de dietilo (7,7 g, 48,07 mmol, 1,00 equiv.) gota a gota a la mezcla con agitación a lo largo de un periodo de aproximadamente 30 minutos. Se agitó la disolución resultante a aproximadamente 85°C durante aproximadamente 1 hora, se añadió agua (800 ml) y se ajustó el pH de la disolución a 2 con una disolución de ácido clorhídrico (5 mol/l). Se recogió por filtración el producto en bruto resultante y luego se recristalizó en etanol para dar el producto del título como un sólido de color amarillo claro (2,5 g, rendimiento: 18%, 2 etapas).

Etapa 4



- 15 5-Cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida: Se añadió gota a gota *N*-etilbencenamina (430 mg, 3,55 mmol, 2,00 equiv.) a 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo (500 mg, 1,78 mmol, 1,00 equiv.) disuelto en heptano (10 ml). Se calentó la mezcla resultante a aproximadamente 100°C y se eliminaron por destilación los componentes volátiles a lo largo de un periodo de aproximadamente 7 horas. Tras enfriar hasta la temperatura ambiental, se recogieron por filtración los cristales resultantes, se lavaron con heptano y se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo 1:3) para proporcionar el producto del título como un sólido blanco (0,38 g, rendimiento: 60%).

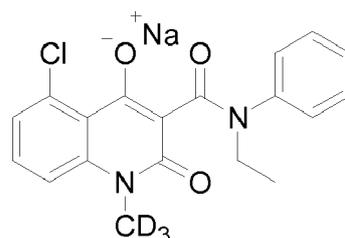
Etapa 5



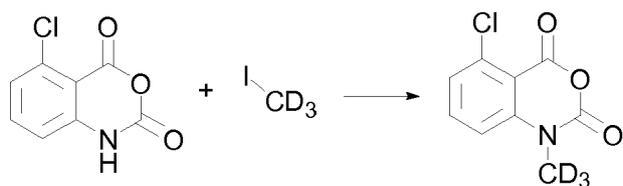
- 25 5-Cloro-3-(etil(fenil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio: Se ajustó el valor de pH de una disolución de 5-cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida (170 mg, 0,48 mmol, 1,00 equiv.) en etanol (5 ml) a 9-10 con una disolución de hidróxido de sodio 5 M. Luego se agitó la mezcla durante aproximadamente 30 min a la temperatura ambiental. Se recogieron por filtración los sólidos resultantes y se lavaron con etanol para dar el compuesto del título como un sólido blanco (70 mg, rendimiento: 39%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 6,84~7,31 (m, 8H), 3,68 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,02 (t, 3H). CL-EM: m/z=357 (M-Na⁺2H)⁺

30 EJEMPLO 2

5-Cloro-3-(etil(fenil)carbamoil)-1-*d*₃-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio

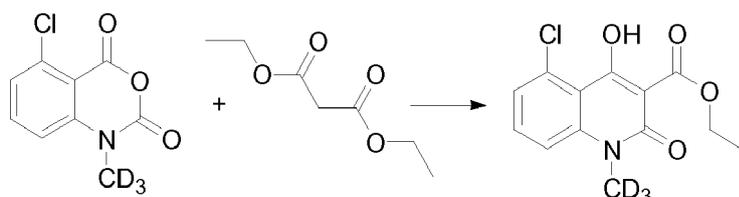


Etapa 1



5-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de d_3 -etilo: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, etapa 2, pero sustituyendo yoduro de metilo por yoduro de d_3 -metilo. Se usó el producto resultante, un sólido amarillo, directamente en la siguiente etapa sin ninguna purificación.

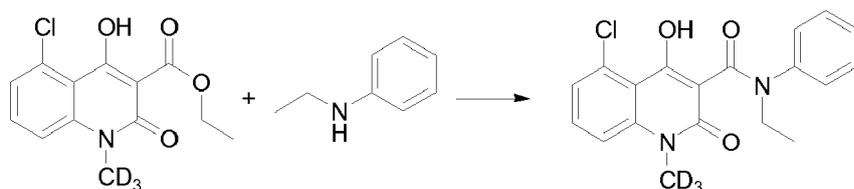
5 Etapa 3



5-Cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de d_3 -etilo: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, etapa 3, pero sustituyendo 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo por 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de d_3 -etilo. Se aisló el producto del título como un sólido amarillo (5,8 g, rendimiento: 57%, 2 etapas).

10

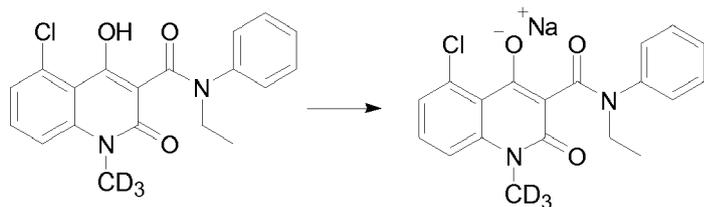
Etapa 4



d_3 -5-Cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, etapa 4, pero sustituyendo 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de etilo por 5-cloro-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-3-carboxilato de d_3 -etilo. Se aisló el producto del título como un sólido blanco (1,0 g, rendimiento: 79%).

15

Etapa 5

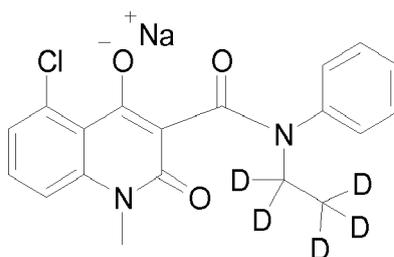


5-Cloro-3-(etil(fenil)carbamoil)-1- d_3 -metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, etapa 5, pero sustituyendo 5-cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida por d_3 -5-cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida. Se aisló el producto del título como un sólido blanco (0,17 g, rendimiento: 80%). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, DMSO) δ : 6,83~7,32 (m, 8H), 3,68 (q, 2H), 1,03 (t, 3H). CL-EM: m/z = 360 (M- Na^+2H) $^+$.

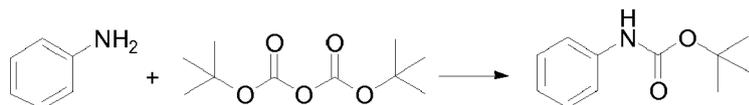
20

EJEMPLO 3

25 5-Cloro-3-(d_5 -etil(fenil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio

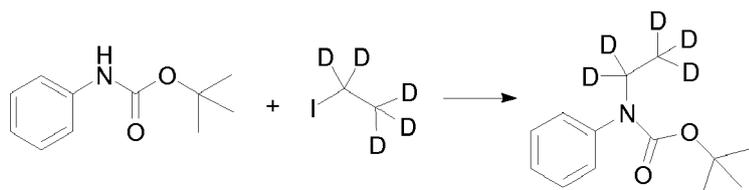


Etapa 1



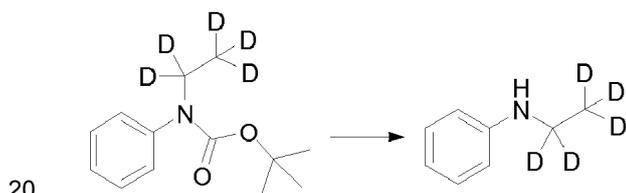
- 5 Fenilcarbamato de *tert*-butilo: Se disolvió anilina (2,3 g, 25 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (25 ml) a aproximadamente 5°C. Se añadió una disolución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (6,0 g, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la disolución, y se calentó la mezcla resultante a reflujo durante aproximadamente 2 horas. Se eliminó el disolvente a vacío y se disolvió el residuo resultante en acetato de etilo (50 ml). Se lavó la disolución resultante con una disolución de ácido cítrico 1 M (2x50 ml) y salmuera (1x50 ml). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (4,3 g, rendimiento: 83%).

10 Etapa 2



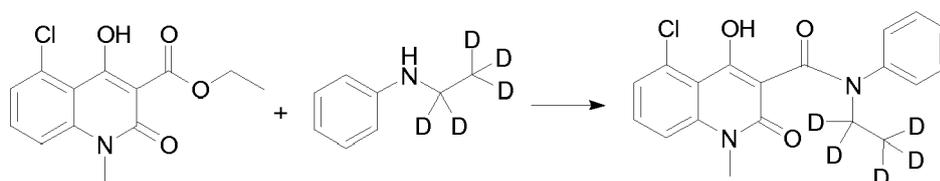
- 15 Éster *tert*-butílico del ácido *d*₅-etil-fenil-carbámico: Se añadieron 2-metilpropan-2-olato de potasio (790 mg, 7,05 mmol, 2,50 equiv.) y *d*₅-yodoetano (500 mg, 3,11 mmol, 1,10 equiv.) a fenilcarbamato de *tert*-butilo (540 mg, 2,80 mmol, 1,00 equiv.) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (100 ml). Se agitó la mezcla resultante a aproximadamente 55°C durante aproximadamente 16 horas y luego se añadió óxido de deuterio (10 ml). Entonces se ajustó el pH de la mezcla a aproximadamente 6-7 con ácido clorhídrico 1 N. Un tratamiento final de extracción convencional con acetato de etilo dio el producto del título como un residuo en bruto, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3



- 20 *N-d*₅-Etilbenzenamina: A lo largo de un periodo de 1 hora y manteniendo la temperatura a aproximadamente 25°C, se introdujo gas clorhídrico en éster *tert*-butílico del ácido *d*₅-etil-fenil-carbámico disuelto en acetato de etilo (5 ml). Entonces se ajustó el pH de la disolución a 6-7 con una disolución de hidróxido de sodio (10 mol/l). Un tratamiento final de extracción convencional con acetato de etilo dio el producto del título como un aceite amarillo (0,33 g, rendimiento: 93%).

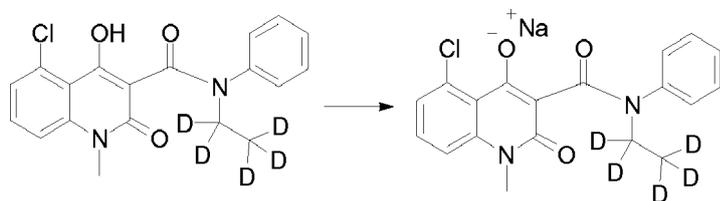
Etapa 4



- 5-Cloro-*N-d*₅-etil-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1,

etapa 4, pero sustituyendo *N*-etilbencenammina por *N*-*d*₅-etilbencenammina. Se aisló el producto del título como un sólido blanco (0,4 g, rendimiento: 58%).

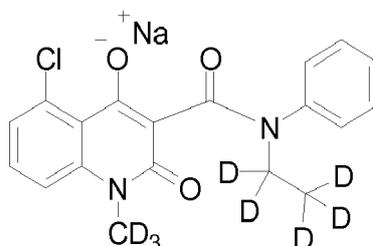
Etapa 5



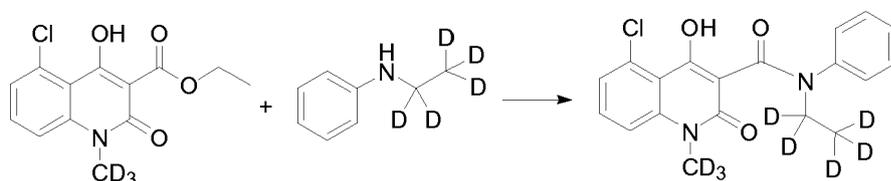
- 5 5-Cloro-3-(*d*₅-etil(fenil)carbamoil)-1-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio: Se siguió el procedimiento del ejemplo 1, etapa 5, pero sustituyendo 5-cloro-*N*-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida por 5-cloro-*N*-*d*₅-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida. Se aisló el producto del título como un sólido blanco (90 mg, rendimiento: 40,5%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 6,84~7,32 (m, 8H), 3,34 (s, 3H), CL-EM: m/z= 362 (M-Na⁺2H)⁺.

10 EJEMPLO 4

5-Cloro-3-(*d*₅-etil(fenil)carbamoil)-1-*d*₃-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio

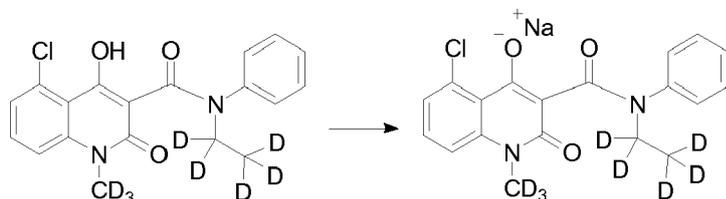


Etapa 1



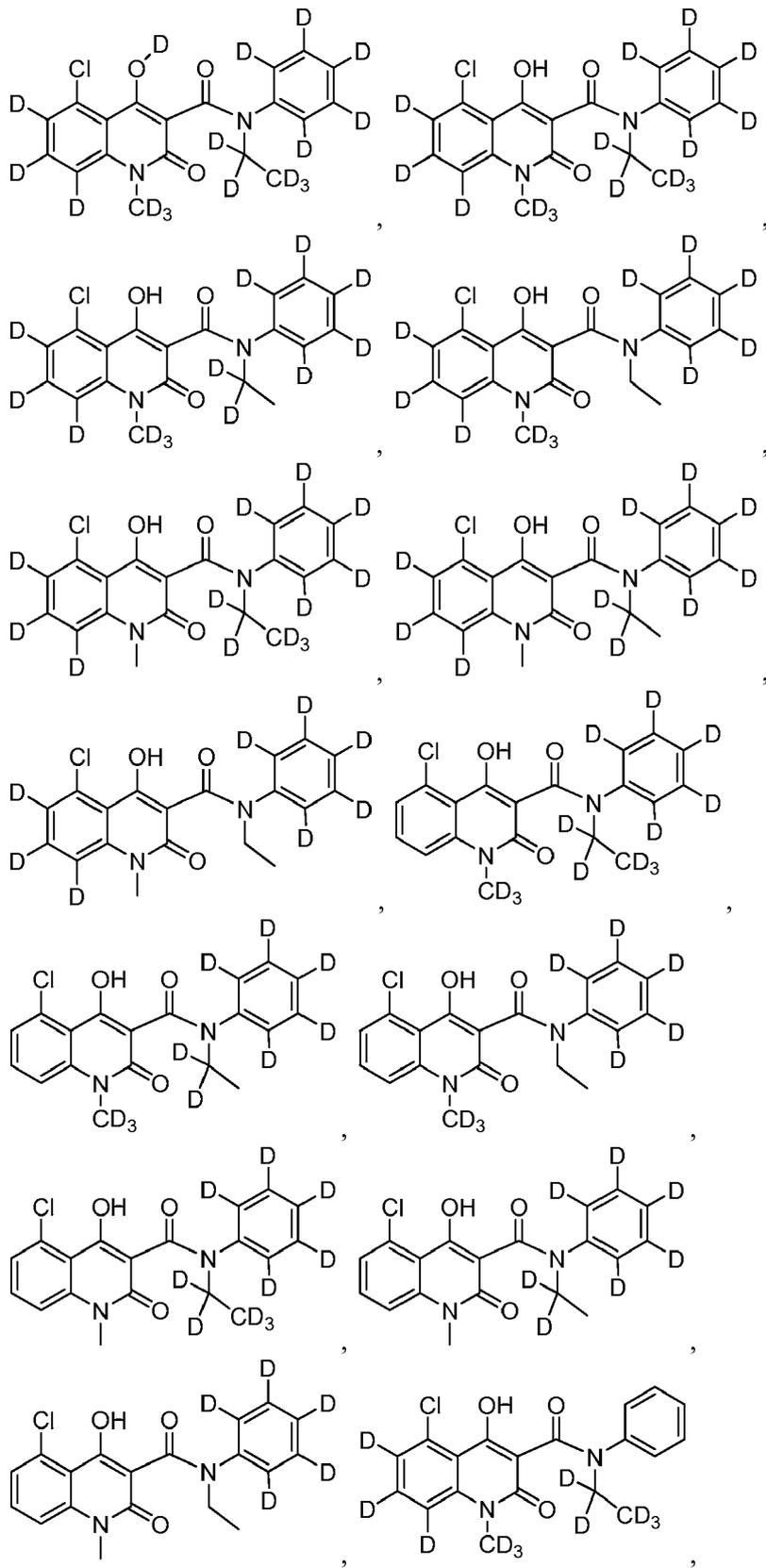
- 15 5-Cloro-*N*-*d*₅-etil-4-hidroxi-1-metil-2-oxo-*N*-fenil-1,2-dihidroquinolin-3-carboxamida: Se siguió el procedimiento del ejemplo 2, etapa 4, pero sustituyendo *N*-etilbencenammina por *N*-*d*₅-etilbencenammina. Se aisló el producto del título como un sólido blanco.

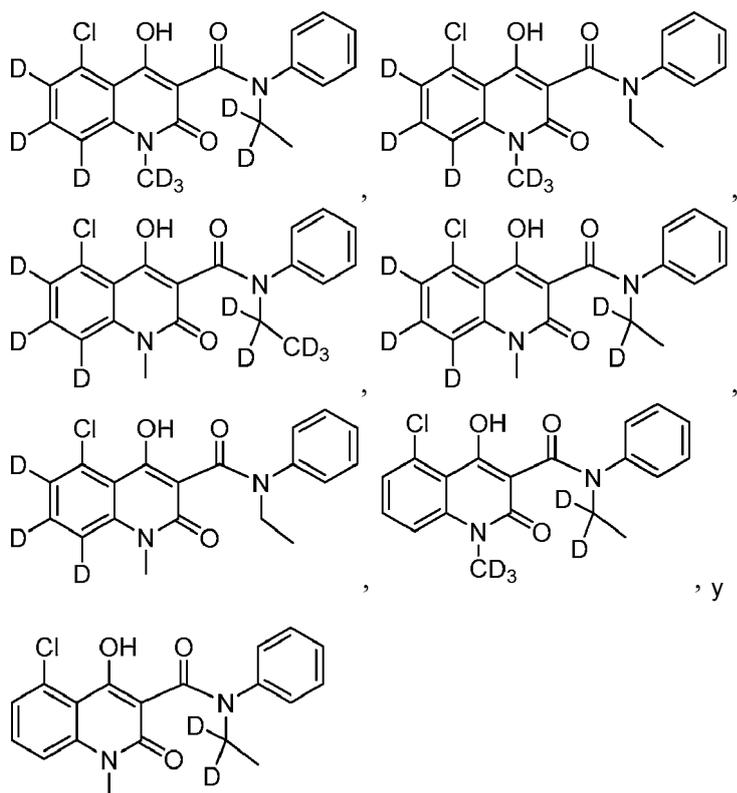
Etapa 2



- 20 5-Cloro-3-(*d*₈-etil(fenil)carbamoil)-1-*d*₃-metil-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-4-olato de sodio: Se siguió el procedimiento del ejemplo 2, etapa 5, pero sustituyendo *N*-etilbencenammina por *N*-*d*₅-etilbencenammina. Se aisló el producto del título como un sólido blanco (0,1 g, rendimiento: 70%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO) δ: 6,83~7,31 (m, 8H). CL-EM: m/z= 365 (M-Na⁺2H)⁺.

- 25 Pueden prepararse de manera general los siguientes compuestos usando los métodos descritos anteriormente. Se espera que estos compuestos, cuando se preparen, tendrán una actividad similar a la de los descritos en los ejemplos anteriores.





5 Pueden mostrarse cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos dados a conocer en el presente documento en comparación con sus análogos no enriquecidos de manera isotópica usando los siguientes ensayos. Se predice que los compuestos enumerados anteriormente que aún no se han preparado y/o sometido a prueba también tienen propiedades metabólicas alteradas tal como se muestra mediante uno o más de estos ensayos.

Ensayos de actividad biológica

Ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos *in vitro*

10 Se llevan a cabo ensayos de estabilidad de microsomas hepáticos a 2 mg por ml de proteína de microsoma hepático con un sistema de generación de NADPH en bicarbonato de sodio al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa 6 unidades por ml y cloruro de magnesio 3,3 mM). Se preparan los compuestos de prueba como disoluciones en acetonitrilo al 20%-agua y se añaden a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final de 5 microgramos por ml) y se incuban a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo debe ser <1%. Se extraen alícuotas (50 µl) en los tiempos de 0, 30, 60, 90 y 120 minutos, y se diluyen con acetonitrilo enfriado en hielo (200 µl) para detener las reacciones. Se centrifugan las muestras a 12.000 rpm durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Se transfieren los sobrenadantes a tubos para microcentrífuga y se almacenan para el análisis mediante CL/EM/EM de la semivida de degradación de los compuestos de prueba. En la tabla 1 se muestran las semividas de degradación de los ejemplos 1 a 4 (laquinimod y fármacos enriquecidos de manera isotópica).

Resultados del ensayo de estabilidad de microsomas hepáticos humanos (MHH) *in vitro*

	% de aumento de la semivida de degradación de MHH			
	-20% - 0%	0% - 20%	20% - 100%	> 100%
Ejemplo 1	+			
Ejemplo 2		+		
Ejemplo 3				+
Ejemplo 4		+		

20 Tabla 1

Metabolismo *in vitro* usando enzimas del citocromo P₄₅₀ humanas

Se expresan las enzimas del citocromo P₄₅₀ a partir del ADNc humano correspondiente usando un sistema de expresión en baculovirus (BD Biosciences, San Jose, CA). Se incubaba una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, glucosa-6-

- 5 fosfato deshidrogenasa 0,4 U/ml, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto de fórmula I, el compuesto no enriquecido de manera isotópica correspondiente o patrón o control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) a 37°C durante 20 min. Tras la incubación, se detiene la reacción mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial, ácido perclórico al 70%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 min. Se analiza el sobrenadante mediante HPLC/EM/EM.

Citocromo P ₄₅₀	Patrón
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(-)-mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(-)-mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Cloroxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C]-Ácido láurico

Inhibición de monoamina oxidasa A y recambio oxidativo

- 10 Se lleva a cabo el procedimiento usando los métodos descritos por Weyler, Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207. Se mide la actividad monoamina oxidasa A de manera espectrofotométrica monitorizando el aumento de absorbancia a 314 nm con la oxidación de quinuramina con la formación de 4-hidroxiquinolina. Se llevan a cabo las mediciones, a 30°C, en tampón fosfato de sodio 50 mM, pH 7,2, que contiene Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamina oxidasa), más quinuramina 1 mM y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

Inhibición de monoamina oxidasa B y recambio oxidativo

- 15 Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describe en Uebelhack, Pharmacopsychiatry 1998, 31(5), 187-192.

Determinación de laquinimod en plasma mediante cromatografía de líquidos en columna acoplada con detección de absorbancia ultravioleta

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describe en Edman, *et al.*, Journal of Chromatography, B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences 2003, 785(2).

- 20 Determinación de laquinimod en plasma humano mediante cromatografía de líquidos/espectrometría de masas en tándem

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describe en Sennbro, *et al.*, Rapid Communications in Mass Spectrometry 2006, 20(22), 3313-3318.

- 25 Medición del efecto de laquinimod sobre el equilibrio Th1/Th2 y la producción de citocinas de Th3 y citocinas de TGF-β en ratas Lewis.

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describe en Yang, *et al.*, Journal of Neuroimmunology 2004, 156(1-2), 3-9.

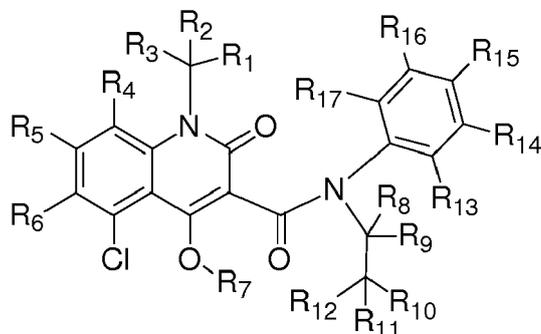
Modelo de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental

Se lleva a cabo el procedimiento tal como se describe en Karussis *et al.*, Ann. Neurol. 1993, 34, 654-660.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula estructural I



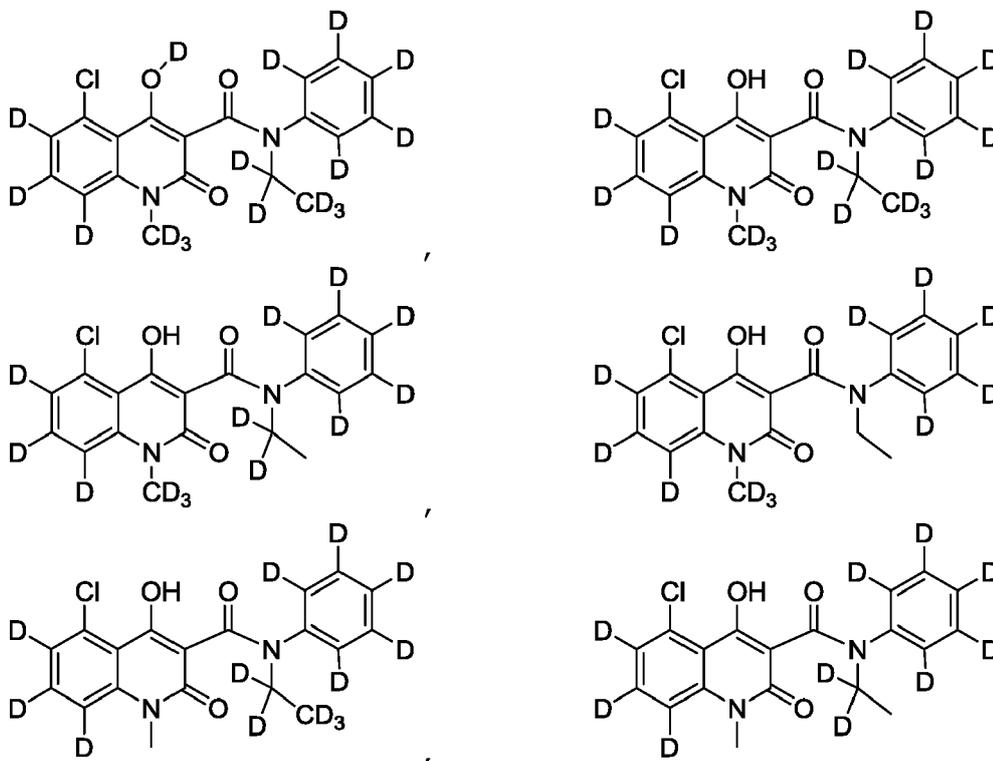
(I)

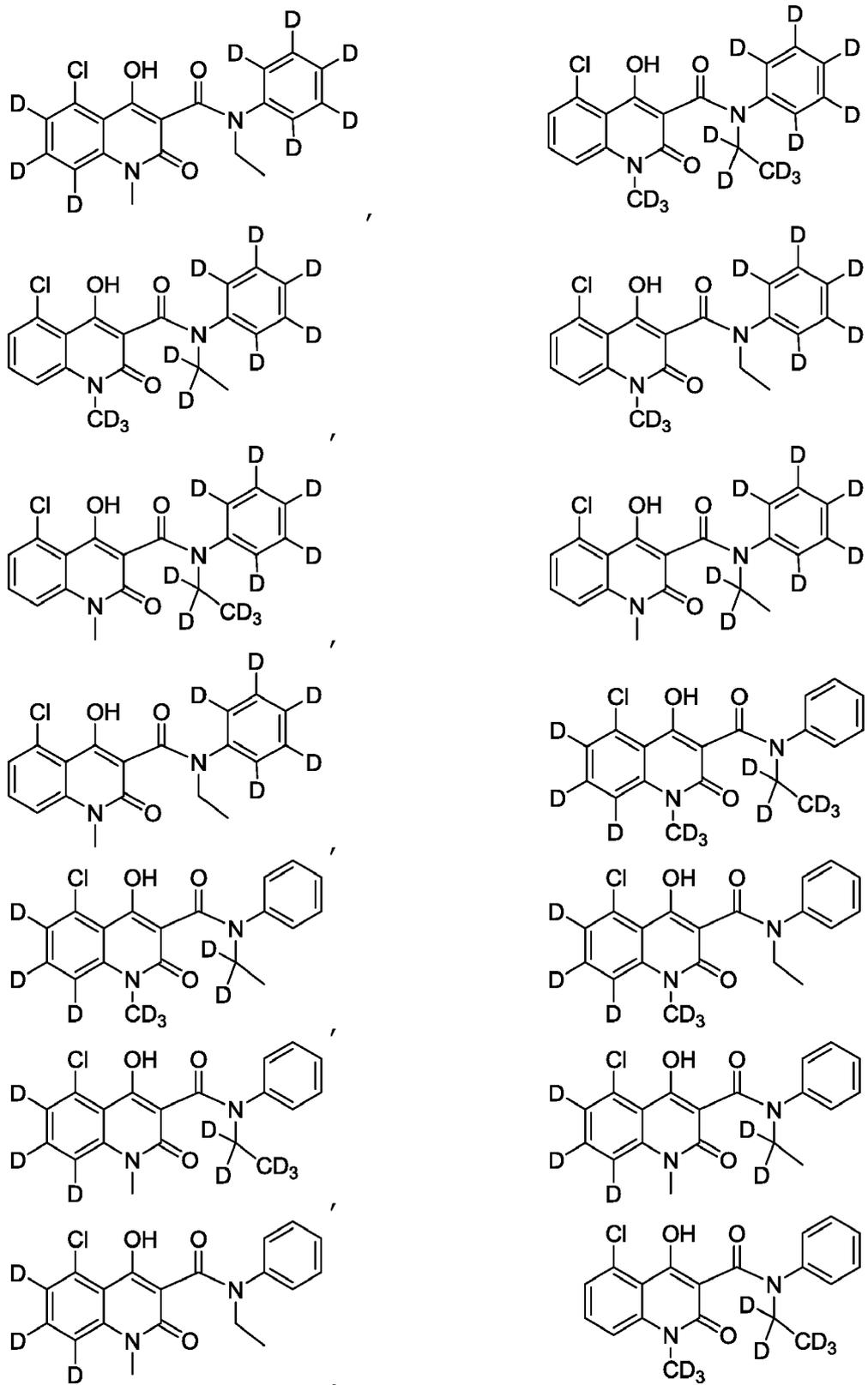
- 5 o una sal del mismo, en la que:

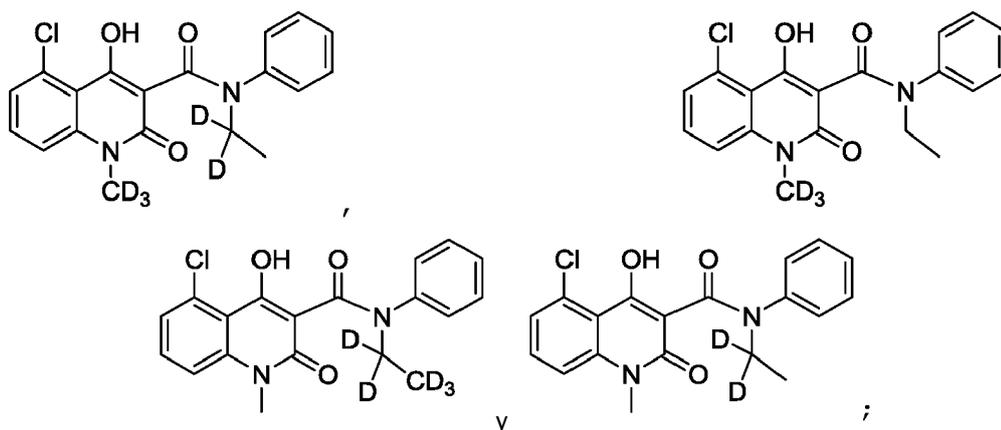
R₁-R₁₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y

al menos uno de R₁-R₁₇ está enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que al menos uno de R₁-R₁₇ tiene independientemente un enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 10%, de no menos de aproximadamente el 50%, de no menos de aproximadamente el 90% o de no menos de aproximadamente el 98%.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

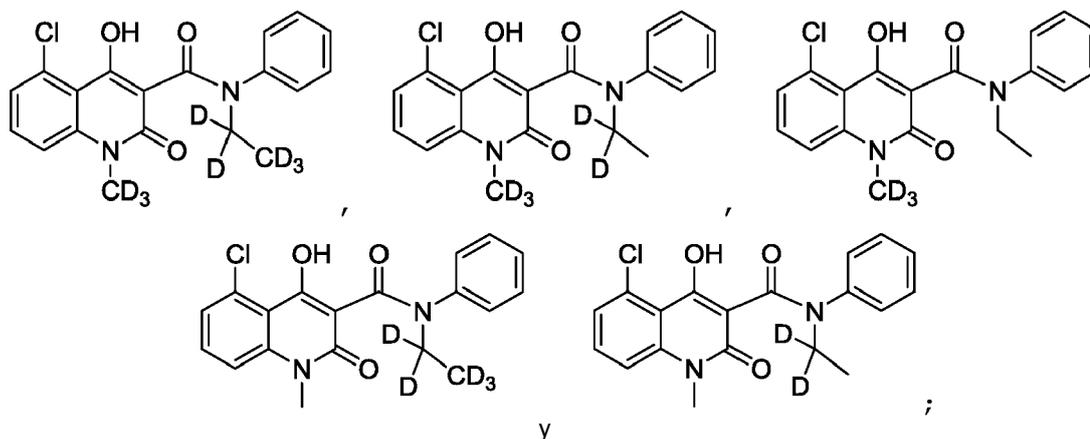






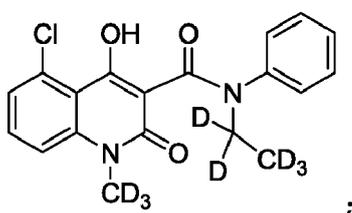
en la que D es hidrógeno enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en



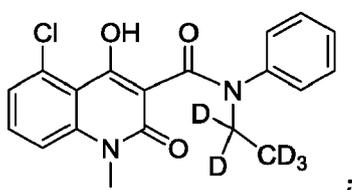
en la que D es hidrógeno enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



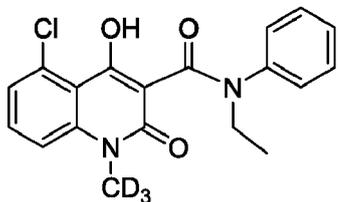
en la que D es hidrógeno enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



en la que D es hidrógeno enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2, en la que dicho compuesto tiene la fórmula estructural:



5 en la que D es hidrógeno enriquecido con deuterio por encima de la distribución de deuterio que se produce de manera natural.

8. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 3-7, en la que cada posición representada como D tiene un enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 10%, de no menos de aproximadamente el 50%, de no menos de aproximadamente el 90% o de no menos de aproximadamente el 98%.

9. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en el tratamiento de un sujeto afectado con un trastorno mediado por la función inmunitaria.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, en la que dicho trastorno es esclerosis múltiple o un trastorno autoinmunitario.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 9 ó 10, para su uso junto con un agente terapéutico adicional, que se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en inmunomoduladores y ciclosporinas.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicho inmunomodulador se selecciona del grupo que consiste en filgrastim, molgramostim, sargramostim, lenograstim, ancestim, pegfilgrastim, interferón gamma, interferón alfa-2a, interferón alfa-2b, interferón alfa-n1, interferón beta-1a, interferón beta-1b, interferón alfacon-1, peginterferón alfa-2b, peginterferón alfa-2a, interferón omega, aldesleukina, oprelvekina, lentinan, roquinimex, vacuna BCG, pegademasa, pidotimod, poli-I:C, poli-I:CLC, timopentina, inmunocianina, tasonermina, vacuna para el melanoma, acetato de glatirámero, diclorhidrato de histamina, mifamurtida, plerixafor, muromonab-CD3, inmunoglobulina antilinfocitos (caballo), inmunoglobulina antitimocitos (conejo), ácido micofenólico, sirolimús, leflunomida, alefacept, everolimús, gusperimús, efalizumab, abetimús, natalizumab, abatacept, eculizumab, etanercept, infliximab, afelimomab, adalimumab, certolizumab pegol, daclizumab, basiliximab, anakinra, ciclosporina, tacrolimús, azatioprina, talidomida, metotrexato y lenalidomida.