(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 694 202**

(51) Int. Cl.:

C07C 50/28 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013** **PCT/US2013/050302**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14012009**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013** **E 13740167 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018** **EP 2885267**

(54) Título: **Idebenona deuterada**

(30) Prioridad:

12.07.2012 US 201261670716 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.12.2018

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

TUNG, ROGER D.

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

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

ES 2 694 202 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

Idebenona deuterada

Antecedentes de la invención

Muchos medicamentos actuales sufren de malas propiedades de absorción, distribución, metabolismo y/o excreción (ADME) que impiden su uso más amplio o limitan su uso en ciertas indicaciones. Las malas propiedades de ADME son también un motivo importante para el fallo de candidatos farmacológicos en ensayos clínicos. Aunque en algunos casos pueden emplearse tecnologías de formulación y estrategias de profármaco para mejorar ciertas propiedades de ADME, estos enfoques a menudo no abordan los problemas de ADME subyacentes que existen para muchos fármacos y candidatos farmacológicos. Un problema de este tipo es el metabolismo rápido, que provoca que varios fármacos, que de lo contrario serían altamente eficaces en el tratamiento de una enfermedad, se aclare demasiado rápido del cuerpo. Una posible solución para el aclaramiento rápido de fármacos es una dosificación frecuente o alta para alcanzar un nivel de fármaco en plasma suficientemente alto. Sin embargo, esto introduce varios problemas de tratamiento potenciales, tales como escaso cumplimiento del paciente con el régimen de dosificación, efectos secundarios que se vuelven más agudos con dosis más altas y coste de tratamiento aumentado. Un fármaco metabolizado rápidamente también puede exponer a los pacientes a metabolitos tóxicos o reactivos no deseables.

Otra limitación de ADME que afecta a muchos medicamentos es la formación de metabolitos tóxicos o biológicamente reactivos. Como resultado, algunos pacientes que reciben el fármaco pueden experimentar toxicidades, o la dosificación segura de tales fármacos puede estar limitada, de modo que los pacientes reciban una cantidad inferior a la óptima del agente activo. En ciertos casos, modificar intervalos de dosificación o enfoques de formulación puede ayudar a reducir los efectos adversos clínicos, pero a menudo la formación de tales metabolitos no deseables es intrínseca al metabolismo del compuesto.

En algunos casos seleccionados, ser administrará conjuntamente un inhibidor metabólico con un fármaco que se aclara demasiado rápido. Tal es el caso con la clase de fármacos de los inhibidores de proteasas que se usan para tratar la infección por VIH. La FDA recomienda que estos fármacos se dosifiquen conjuntamente con ritonavir, un inhibidor de la enzima citocromo P450 3A4 (CYP3A4), la enzima responsable normalmente de su metabolismo (véase Kempf, D.J. *et al.*, Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997, 41(3): 654-60). Sin embargo, ritonavir provoca efectos adversos y se sume a la carga de pastillas de los pacientes con VIH que ya tienen que tomar una combinación de diferentes fármacos. De manera similar, el inhibidor de CYP2D6 quinidina se ha añadido al dextrometorfano con el propósito de reducir el rápido metabolismo de CYP2D6 del dextrometorfano en un tratamiento de afección pseudobulbar. Sin embargo, la quinidina tiene efectos secundarios no deseados que limitan enormemente su uso en la terapia de combinación potencial (véase Wang, L *et al.*, Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; y etiqueta de la FDA para la quinidina en www.accessdata.fda.gov).

En general, la combinación de fármacos con inhibidores de citocromo P450 no es una estrategia satisfactoria para disminuir el aclaramiento de fármaco. La inhibición de la actividad de una enzima CYP puede afectar al metabolismo y al aclaramiento de otros fármacos metabolizados por la misma enzima. La inhibición de CYP puede provocar que se acumulen otros fármacos en el cuerpo hasta niveles tóxicos.

Una estrategia potencialmente atractiva para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En este enfoque, se intenta ralentizar el metabolismo mediado por CYP de un fármaco o reducir la formación de metabolitos no deseables sustituyendo uno o más átomos de hidrógeno por átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo seguro, estable, no radiactivo del hidrógeno. En comparación con el hidrógeno, el deuterio forma uniones más fuertes con el carbono. En casos seleccionados, la fuerza de unión aumentada conferida por el deuterio puede tener un impacto positivo en las propiedades de ADME de un fármaco, creando el potencial para una eficacia, seguridad y/o tolerabilidad farmacológica mejorada. Al mismo tiempo, debido a que el tamaño y la forma del deuterio son esencialmente idénticos a los del hidrógeno, no se esperaría que la sustitución del hidrógeno por el deuterio afectase a la potencia y selectividad bioquímicas del fármaco en comparación con la entidad química original que contiene solo hidrógeno.

A lo largo de los últimos 35 años, los efectos de la sustitución de deuterio sobre la tasa de metabolismo se han notificado para un porcentaje muy pequeño de fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI *et al*, J Pharm Sci, 1975, 64:367-91; Foster, AB, Adv Drug Res 1985, 14:1-40 ("Foster"); Kushner, DJ *et al*, Can J Physiol Pharmacol 1999, 79-88; Fisher, MB *et al*, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9:101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos, la deuteración provocó un aclaramiento metabólico disminuido *in vivo.* Para otros, no hubo cambio en el metabolismo. Todavía otros demostraron un aclaramiento metabólico aumentado. La variabilidad en los efectos del deuterio ha conducido también a los expertos a cuestionar o descartar la modificación con deuterio como estrategia de diseño de fármacos viable para inhibir un metabolismo adverso (véase Foster en la pág. 35 y Fisher en la pág. 101).

Los efectos de la modificación con deuterio sobre las propiedades metabólicas de un fármaco no son predecibles incluso cuando los átomos de deuterio se incorporan en sitios de metabolismo conocidos. Solo preparando y sometiendo a prueba realmente un fármaco deuterado puede determinarse si y como diferirá la tasa de metabolismo de la de su análogo no deuterado. Véase, por ejemplo, Fukuto *et al.* (J. Med. Chem. 1991, 34, 2871-76). Muchos fármacos tienen múltiples sitios en los que es posible metabolismo. El/Los sitio(s) en el/los que se requiere sustitución de deuterio y el grado de deuteración necesario para ver un efecto sobre el metabolismo, si lo hay, será diferente para cada fármaco. Un artículo de Tsoukala y Bjørsvik, titulado "Synthetic Route Discovery and Introductory Optimization of a Novel Process to Idebenone" se publicó el 21 de marzo de 2011 (Org. Process Res. Dev., 2011, 15, 673-680).

Sumario de la invención

Esta invención se refiere a derivados novedosos de idebenona. Esta invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de esta invención y tales composiciones para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades tal como se describen en las patentes estadounidenses n.os 6.133.322, 4.436.753 y 5.059.627, incluyendo ataxia de Friedreich; cardiomiopatía hipertrófica; sobrecarga de hierro en la enfermedad de Hallervorden-Spatz; anemia sideroblástica; enfermedad isquémica incluyendo, pero sin limitarse a, infarto cerebral, hemorragia cerebral, infarto hemorrágico cerebral, embolia cerebral, insuficiencia cardiaca, nefroesclerosis, proteinuria debida a lesión vascular e hipertensión renovascular; trastornos degenerativos del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a, demencia senil y enfermedad de Alzheimer; distrofia muscular de Duchenne; esclerosis múltiple, incluyendo esclerosis múltiple progresiva primaria; y enfermedades o estados que pueden tratarse reduciendo la toxicidad oxidativa en las mitocondrias. La idebenona se ha aprobado en varios países para demencia de tipo Alzheimer, y está sometiéndose actualmente a evaluación clínica para la distrofia muscular de Duchenne, el síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica con episodios similares a accidente cerebrovascular), neuropatía óptica hereditaria de Leber y ataxia de Friedreich. La idebenona se metaboliza rápidamente mediante acortamiento oxidativo de cadena y se notifica que sus metabolitos son inactivos (Bodmer, M., Eur J. Clin. Pharmacol. 65: 493-501 2009).

A pesar de las actividades beneficiosas potenciales de la idebenona, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y los estados mencionados anteriormente.

Definiciones

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

"Enfermedad" significa cualquier estado o trastorno que dañe o interfiera con el funcionamiento normal de una célula, un tejido o un órgano.

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

En los compuestos de esta invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se establezca lo contrario, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural. Además, a menos que se establezca lo contrario, cuando una posición se designe específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3000 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015% (es decir, al menos el 45% de incorporación de deuterio).

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

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

El término “isotopólogo” se refiere a una especie en el que la estructura química difiere de un compuesto específico de esta invención solo en la composición isotópica de la misma.

El término “compuesto”, cuando se refiere a un compuesto de esta invención, se refiere a un conjunto de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto porque puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por tanto, estará claro para los expertos en la técnica, que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, contendría también cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esta estructura. La cantidad relativa de tales isotopólogos en un compuesto de esta invención dependerá de varios factores, incluyendo la pureza isotópica de reactivos deuterados usados para preparar el compuesto y la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, tal como se expuesto anteriormente, la cantidad relativa de tales isotopólogos *in toto* será de menos del 55% del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotopólogos *in toto* será de menos del 50%, menos del 47,5%, menos del 40%, menos del 32,5%, menos del 25%, menos del 17,5%, menos del 10%, menos del 5%, menos del 3%, menos del 1% o menos del 0,5% del compuesto.

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

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

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

La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de un compuesto de la presente invención y una base. Las bases a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de metales alcalinos incluyendo sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc; amoniaco, aminas orgánicas tales como mono-, di-, o tri-alquilaminas no sustituidas o hidroxilo-sustituidas, diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilamina, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis-, o tris-(2-OH-(C_1-C_6)-alquilamina), tal como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina, y similares.

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

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

El término “compuestos estables”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que presentan una estabilidad suficiente como para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente como para ser útiles para los propósitos detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación para dar productos terapéuticos, productos intermedios para su uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios que pueden aislarse o almacenarse, el tratamiento de una enfermedad o un estado que responde a agentes terapéuticos).

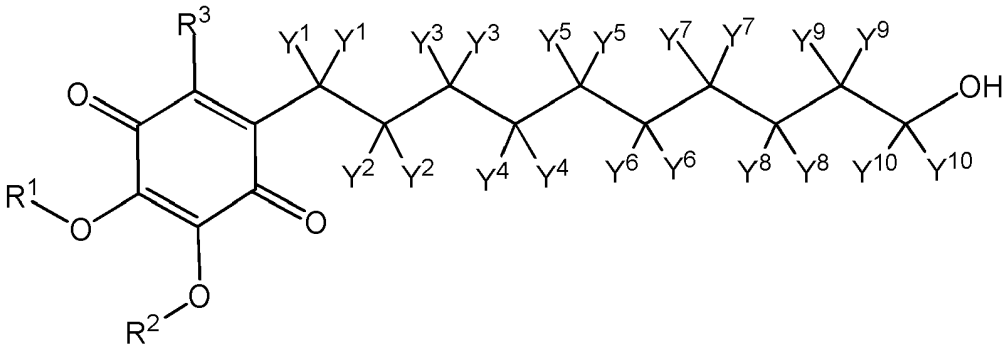
“D” y “d” se refieren ambos a deuterio. “d_{x-y}” se refiere a la sustitución con de x a y átomos de deuterio. “Estereoisómero” se refiere tanto a enantiómeros como a diastereómeros. “Terc” y “t-” se refieren cada uno a terciario. “EE. UU.” se refiere a los Estados Unidos de América.

Un grupo está “sustituido con” un sustituyente cuando uno o más átomos de hidrógeno del grupo están reemplazados por un número correspondiente de átomos (si el sustituyente es un átomo) o grupos (si el sustituyente es un grupo) sustituyentes. Por ejemplo, “sustituido con deuterio” se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno por un número correspondiente de átomos de deuterio.

A lo largo de esta memoria descriptiva, puede hacerse referencia a una variable en general (por ejemplo, “cada Y”) o de manera específica (por ejemplo, Y^1, Y^2, Y^3, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando se haga referencia a una variable en general, pretende incluir todas las realizaciones específicas de esta variable particular.

Compuestos terapéuticos

La presente invención proporciona en una realización un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. También se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I:



Fórmula I,

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

cada uno de R^1, R^2 y R^3 se selecciona independientemente de CH_3, CH_2D, CHD_2 y CD_3;

cada Y^1 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^2 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^3 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^4 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^5 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^6 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^7 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^8 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^9 es igual y es hidrógeno o deuterio; y

cada Y^{10} es igual y es hidrógeno o deuterio;

siempre que si cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7 es hidrógeno; cada Y^8 es hidrógeno; cada Y^9 es hidrógeno; cada Y^{10} es hidrógeno; R^2 es CH_3; y R^3 es CH_3; entonces R^1 es CH_2D o CHD_2.

En el compuesto de fórmula I definido en las reivindicaciones adjuntas, cada uno de R^1, R^3 y R^2 se selecciona independientemente de CH_3 y CD_3.

En la realización del compuesto de fórmula I definido en las reivindicaciones adjuntas, cada Y^{10} es deuterio. En otros compuestos de fórmula I dados a conocer también en el presente documento, cada Y^9 es hidrógeno, o cada Y^8 es hidrógeno. En un aspecto de esta realización, R^1 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^1 es CD_3. En otro aspecto de esta realización, R^2 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^2 es CD_3. En un aspecto de esta realización, R^3 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^3 es CD_3.

También se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I, en el que cada Y^{10} es hidrógeno. En un aspecto de esta divulgación, cada Y^9 es hidrógeno. En otro aspecto de esta divulgación, cada Y^9 es deuterio. En un aspecto de esta divulgación, cada Y^8 es hidrógeno. En otro aspecto de esta divulgación, cada Y^8 es deuterio. En un aspecto de esta divulgación, R^1 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^1 es CD_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^2 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^2 es CD_3. En un aspecto de esta divulgación, R^3 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^3 es CD_3.

En la realización del compuesto de fórmula I definido en las reivindicaciones adjuntas, cada Y^9 es deuterio. En otros compuestos de fórmula I dados a conocer también en el presente documento, cada Y^8 es hidrógeno. En un aspecto de esta realización, R^1 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^1 es CD_3. En otro aspecto de esta realización, R^2 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^2 es CD_3. En un aspecto de esta realización, R^3 es CH_3. En otro aspecto de esta realización, R^3 es CD_3.

También se da a conocer en el presente documento un compuesto de fórmula I, en el que cada Y^9 es hidrógeno. En un aspecto de esta divulgación, cada Y^8 es hidrógeno. En otro aspecto de esta divulgación, cada Y^8 es deuterio. En un aspecto de esta divulgación, R^1 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^1 es CD_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^2 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^2 es CD_3. En un aspecto de esta divulgación, R^3 es CH_3. En otro aspecto de esta divulgación, R^3 es CD_3.

En una realización, cada Y^1 es deuterio; cada Y^2 es deuterio; cada Y^3 es deuterio; cada Y^4 es deuterio; cada Y^5 es deuterio; cada Y^6 es deuterio; cada Y^7 es deuterio; cada Y^8 es deuterio; cada Y^9 es deuterio; y cada Y^{10} es deuterio.

En una realización, cada Y^1, cada Y^2 y cada Y^3 son todos hidrógeno. En una realización, cada Y^1, cada Y^2 y cada Y^3 son todos deuterio.

En aún otra realización, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos (Comp.) 107, 115, 123 y 131 expuestos en la tabla 1 (a continuación), en los que cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7 es hidrógeno; y R^3 es CH_3:

Tabla 1: Realizaciones a modo de ejemplo de compuestos de fórmula I abarcados por las reivindicaciones adjuntas, o compuestos de fórmula I que se dan a conocer también en el presente documento (*)

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
101*	CH_3	CH_3	H	H	D
102*	CH_3	CH_3	H	D	H
103*	CH_3	CH_3	H	D	D
104*	CH_3	CH_3	D	H	H
105*	CH_3	CH_3	D	H	D
106*	CH_3	CH_3	D	D	H
107	CH_3	CH_3	D	D	D
108*	CH_3	CD_3	H	H	H
109*	CH_3	CD_3	H	H	D
110*	CH_3	CD_3	H	D	H
111*	CH_3	CD_3	H	D	D
112*	CH_3	CD_3	D	H	H
113*	CH_3	CD_3	D	H	D
114*	CH_3	CD_3	D	D	H
115	CH_3	CD_3	D	D	D
117*	CD_3	CH_3	H	H	D
118*	CD_3	CH_3	H	D	H
119*	CD_3	CH_3	H	D	D
120*	CD_3	CH_3	D	H	H
121*	CD_3	CH_3	D	H	D
122*	CD_3	CH_3	D	D	H

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
123	CD_3	CH_3	D	D	D
124*	CD_3	CD_3	H	H	H
125*	CD_3	CD_3	H	H	D
126*	CD_3	CD_3	H	D	H
127*	CD_3	CD_3	H	D	D
128*	CD_3	CD_3	D	H	H
129*	CD_3	CD_3	D	H	D
130*	CD_3	CD_3	D	D	H
131	CD_3	CD_3	D	D	D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

En aún otra realización, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos (Comp.) 207, 215, 223 y 231 expuestos en la tabla 2 (a continuación), en los que cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7 es hidrógeno; y R^3 es CD_3:

Tabla 2: Realizaciones a modo de ejemplo de compuestos de fórmula I abarcados por las reivindicaciones adjuntas, o compuestos de fórmula I que se dan a conocer también en el presente documento (*)

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
200*	CH_3	CH_3	H	H	H
201*	CH_3	CH_3	H	H	D
202*	CH_3	CH_3	H	D	H
203*	CH_3	CH_3	H	D	D
204*	CH_3	CH_3	D	H	H
205*	CH_3	CH_3	D	H	D
206*	CH_3	CH_3	D	D	H
207	CH_3	CH_3	D	D	D
208*	CH_3	CD_3	H	H	H
209*	CH_3	CD_3	H	H	D
210*	CH_3	CD_3	H	D	H
211*	CH_3	CD_3	H	D	D
212*	CH_3	CD_3	D	H	H
213*	CH_3	CD_3	D	H	D
214*	CH_3	CD_3	D	D	H
215	CH_3	CD_3	D	D	D
216*	CD_3	CH_3	H	H	H
217*	CD_3	CH_3	H	H	D
218*	CD_3	CH_3	H	D	H
219*	CD_3	CH_3	H	D	D
220*	CD_3	CH_3	D	H	H
221*	CD_3	CH_3	D	H	D
222*	CD_3	CH_3	D	D	H
223	CD_3	CH_3	D	D	D
224*	CD_3	CD_3	H	H	H

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
225*	CD_3	CD_3	H	H	D
226*	CD_3	CD_3	H	D	H
227*	CD_3	CD_3	H	D	D
228*	CD_3	CD_3	D	H	H
229*	CD_3	CD_3	D	H	D
230*	CD_3	CD_3	D	D	H
231	CD_3	CD_3	D	D	D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

En aún otra realización, el compuesto se selecciona de uno cualquiera de los compuestos (Comp.) expuestos en la tabla 3 a continuación, en los que cada Y^1 es deuterio; cada Y^2 es deuterio; cada Y^3 es deuterio; cada Y^4 es deuterio; cada Y^5 es deuterio; cada Y^6 es deuterio; cada Y^7 es deuterio; cada Y^8 es deuterio; cada Y^9 es deuterio; y cada Y^{10} es deuterio:

Tabla 3: Realizaciones a modo de ejemplo de fórmula I

Comp. n.º	R^1	R^2	R^3
300	CH_3	CH_3	CH_3
301	CH_3	CH_3	CD_3
302	CH_3	CD_3	CH_3
303	CH_3	CD_3	CD_3
304	CD_3	CH_3	CH_3
305	CD_3	CH_3	CD_3
306	CD_3	CD_3	CH_3
307	CD_3	CD_3	CD_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

En otro conjunto de realizaciones, cualquier átomo no designado como deuterio en cualquiera de las realizaciones, aspectos o ejemplos expuestos anteriormente está presente en su abundancia isotópica natural.

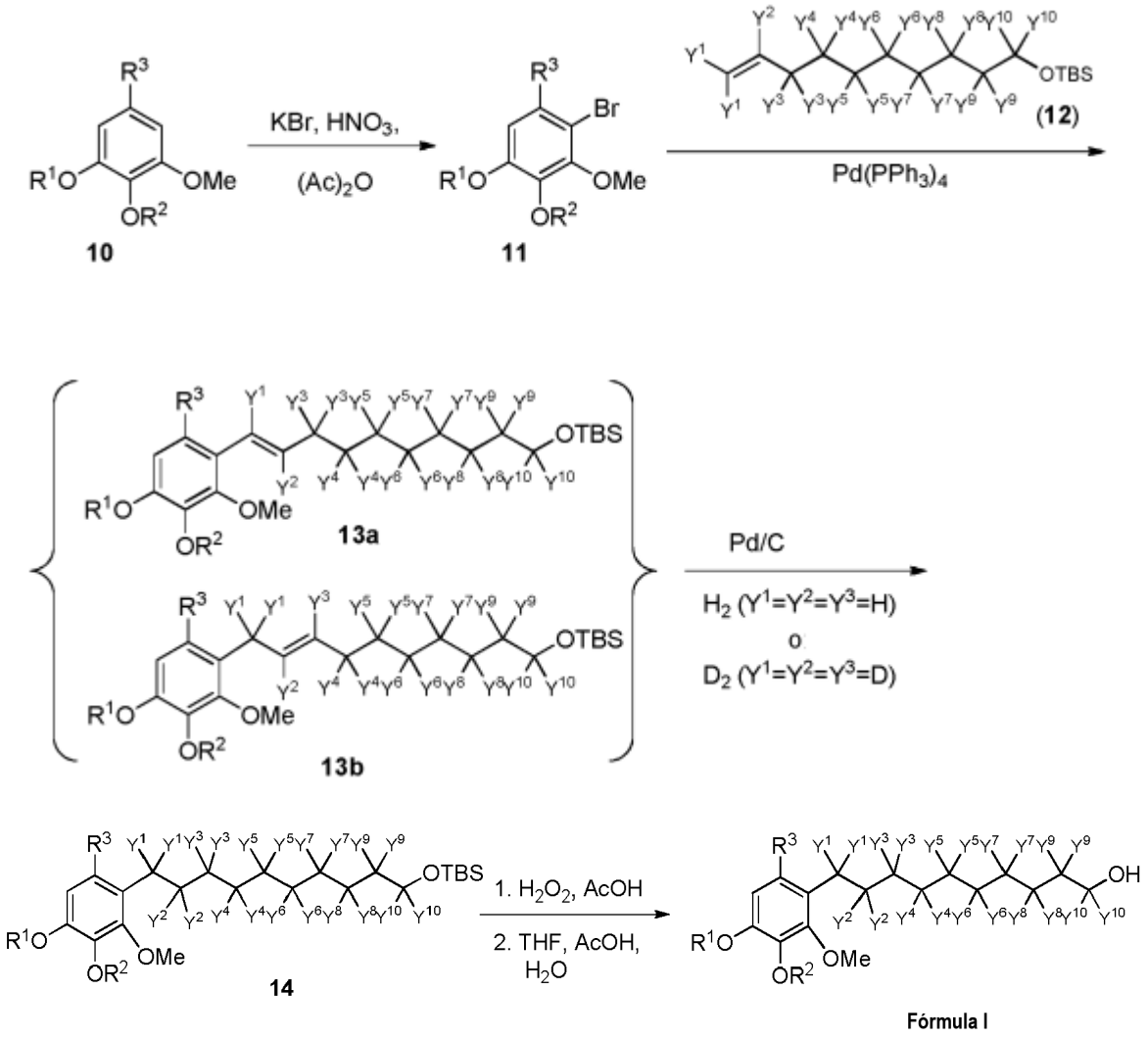
La síntesis de compuestos de fórmula I puede conseguirse fácilmente por parte de químicos sintéticos de experiencia habitual mediante referencia a la síntesis a modo de ejemplo y los ejemplos dados a conocer en el presente documento. Procedimientos relevantes análogos a los que se usan para la preparación de compuestos de fórmula I y productos intermedios de los mismos se dan a conocer, por ejemplo, en la patente de los EE. UU. n.º 4.139.545.

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

Síntesis a modo de ejemplo

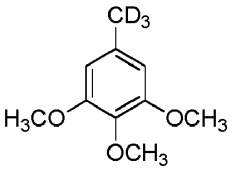
El esquema 1 proporciona un procedimiento a modo de ejemplo para la preparación de los compuestos de fórmula I (ambos compuestos tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas y compuestos que se dan a conocer también en el presente documento).

Esquema 1: Un método para la preparación de compuestos de fórmula I en los que $Y^1 = Y^2 = Y^3$.



Los compuestos de fórmula I pueden prepararse de una manera análoga a la descrita por Tsoukala, A. *et al.*, Org Process Res. Dev (2011), 15: 673-680. El material de partida 10 se convierte en 11 en presencia de KBr/ácido. El acoplamiento de 11 con 12 usando $Pd(PPh_3)_4$ como catalizador produce una mezcla de 13a y 13b. La reducción del enlace alqueno o bien con H_2 o bien con D_2 tal como se describe en el esquema 1 conduce a 14 que se convierte entonces en un compuesto de fórmula I por medio de oxidación y posterior desprotección.

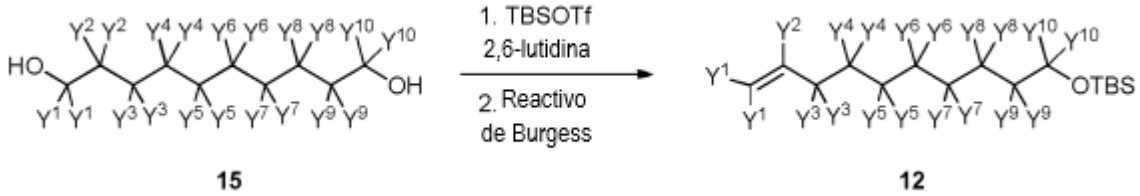
El compuesto de partida 10a, en el que R^3 es CD_3, puede prepararse tal como se describe por Hamamura, K. *et al.*, J of Labeled Compounds and Radiopharmaceuticals (2002), 45(10): 831-839,



10a .

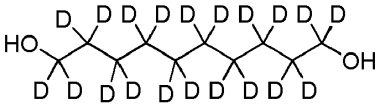
Pueden prepararse productos intermedios 12 deuterados de manera apropiada, tal como se muestra en el esquema 2a o el esquema 2b, a continuación.

Esquema 2a: Un método para la preparación del producto intermedio 12



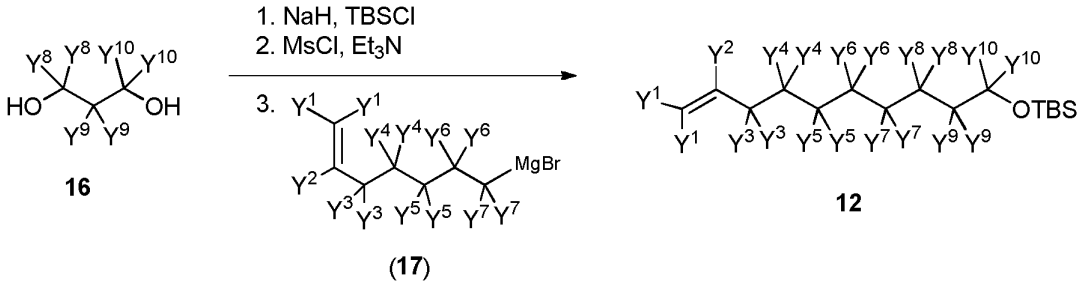
Usando métodos ampliamente conocidos en la técnica, el diol 15 deuterado de manera apropiada se protege en primer lugar como el mono-TBS éter, entonces se trata con el reactivo de Burgess para producir productos intermedios 12.

El diol 15a de partida está disponible comercialmente,



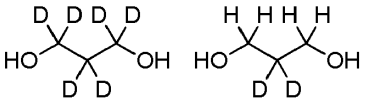
15a .

Esquema 2b: Método alternativo para la preparación del producto intermedio 12

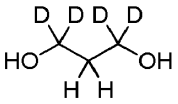


Usando métodos rutinarios en la técnica, el diol 16 deuterado de manera apropiada se protege en primer lugar como el mono-TBS éter, entonces se trata con cloruro de mesilo antes del acoplamiento con el reactivo de Grignard 17 deuterado de manera apropiada para producir los productos intermedios 12.

Los dioles de partida 16a y 16b están disponibles comercialmente,



16a , **16b** . El diol de partida 16c puede prepararse tratando malonato de dietilo con $LiAlD_4$ tal como se describe por Dickschat, J. S. *et al.*, Eur. J of Org Chem., (2011), 18: 3339-3346,



16c .

Los enfoques y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretender ser limitativos. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que se definen de este modo de manera proporcional a las definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuesto en el presente documento, ya estén identificados por el mismo nombre de variable (es decir, R^1, R^2, R^3, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.

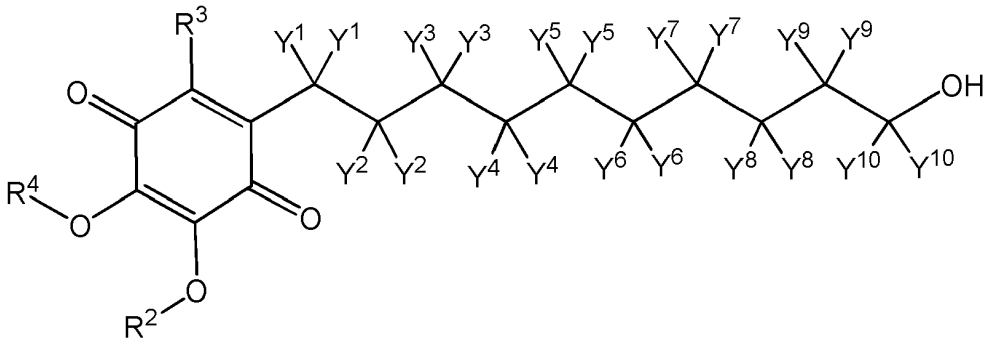
Métodos adicionales de síntesis de compuestos de fórmula I y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de los químicos de experiencia ordinaria en la técnica. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, las descritas en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L *et al.*, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.

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

Composiciones

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un portador farmacéuticamente aceptable.

También se dan a conocer en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula II:



Fórmula II,

en la que:

cada uno de R^2, R^3 y R^4 se selecciona independientemente de CH_3, CH_2D, CHD_2 y CD_3;

cada Y^1 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^2 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^3 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^4 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^5 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^6 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^7 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^8 es igual y es hidrógeno o deuterio;

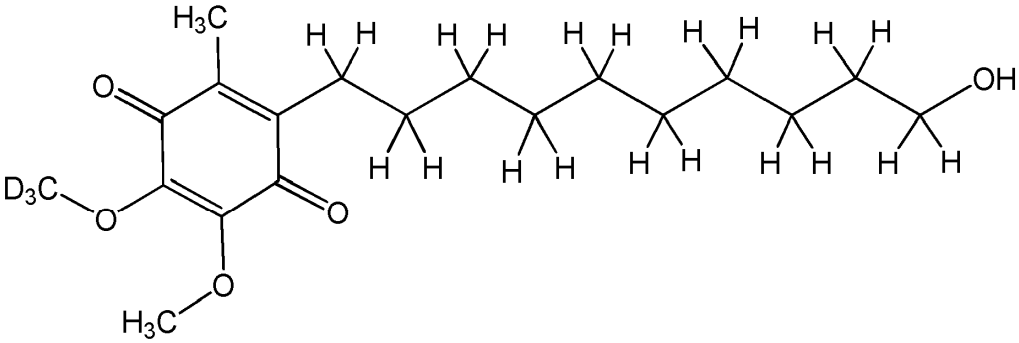
cada Y^9 es igual y es hidrógeno o deuterio; y

cada Y^{10} es igual y es hidrógeno o deuterio;

siempre que si cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7 es hidrógeno; cada Y^8 es hidrógeno; cada Y^9 es hidrógeno; cada Y^{10} es hidrógeno; R^2 es CH_3; y R^3 es CH_3; entonces R^4 no es CH_3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una divulgación, el compuesto de fórmula II es el compuesto 116:



116

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El/Los portador(es) es/son “aceptable(s)” en el sentido de ser compatible(s) con los otros componentes de la formulación y, en el caso de un portador farmacéuticamente aceptable, no ser perjudicial para el receptor del mismo en una cantidad usada en el medicamento.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Si se requiere, la solubilidad y la biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas pueden potenciarse mediante métodos ampliamente conocidos en la técnica. Un método incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Véase “Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)”, David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; y “Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples”, Kishor M. Wasan, ed. Wiley-Interscience, 2006.

Otro método conocido de potenciar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de esta invención formulado opcionalmente con un poloxámero, tal como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente estadounidense 7.014.866; y las publicaciones de patente estadounidense 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En determinadas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento se administra por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnica iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquier método ampliamente conocido en la técnica de la farmacia. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20ª ed. 2000).

Tales métodos preparativos incluyen la etapa de asociar, con la molécula que debe administrarse, componentes tales como el portador que constituye uno o más componentes complementarios. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los principios activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos finalmente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, conformando el producto.

En determinadas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades diferenciadas tales como cápsulas, sobres o comprimidos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite-en-agua; una emulsión líquida de agua-en-aceite; envueltas en liposomas; o como un bolo, etc. Cápsulas de

gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar de manera beneficiosa la tasa de absorción del compuesto.

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

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

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, viales y ampollas selladas, y pueden almacenarse en un estado secado y congelado (liofilizado) requiriendo solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos.

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

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

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

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de esta invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para una aplicación tópica a la piel por vía tópica, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los principios activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, compuesto de polioxietileno-polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden aplicarse por vía tópica al tracto intestinal inferior mediante una formulación de supositorio rectal o una formulación de enema adecuada. Los parches tópicos-transdérmicos y la administración iontoforética también están incluidos en esta invención.

La aplicación de la terapia objeto puede ser local, para administrarse en el sitio de interés. Pueden usarse diversas técnicas para proporcionar las composiciones objeto al sitio de interés, tal como inyección, el uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel Pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación farmacológica sostenida u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

Por tanto, los compuestos de esta invención pueden incorporarse a composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos se conocen en la técnica y se muestran a modo de ejemplo en las patentes de los EE. UU. 6.099.562; 5.886.026; y 5.304.121. Los recubrimientos son normalmente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, poli(ácido láctico), acetato de etilenvinilo, y mezclas de los mismos. Los recubrimientos pueden cubrirse adicionalmente de manera opcional mediante un revestimiento superior adecuado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos, para conferir características de liberación controlada a la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivo deben incluir en la definición de portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como se usan estos términos en el presente documento.

También se da a conocer en el presente documento un método de recubrimiento de un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Resultará evidente para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

También se da a conocer en el presente documento un método de impregnación de un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o una composición de esta invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, pero no se limitan a, cápsulas o bolos de polímeros biodegradables, cápsulas de polímeros difusibles no degradables y obleas de polímeros biodegradables.

También se da a conocer en el presente documento un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto sea terapéuticamente activo.

También se da a conocer en el presente documento un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una composición que comprende un compuesto de esta invención, de modo que dicho compuesto se libere de dicho dispositivo y sea terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido sea accesible debido a su extracción el sujeto, tal órgano o tejido puede bañarse en un medio que contiene una composición de esta invención, una composición de esta invención puede pintarse sobre el órgano o una composición de esta invención puede aplicarse de cualquier otra manera conveniente.

En otra realización, una composición de esta invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto o agente terapéutico del que se conoce que tiene o que muestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo que la idebenona. Tales agentes incluyen aquellos indicados como útiles en combinación con idebenona, incluyendo, pero sin limitarse a, donepezilo, zanapezilo, tacrina, ipiacrina, rivastigmina, T-588, TAK-147 y xaliprodeno (descritos en la patente de los EE. UU, n.º 5.962.535 y la patente de los EE. UU. n.º 7.342.043).

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación independientes de un compuesto de esta invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en las que el compuesto y segundo agente terapéutico están asociados entre sí. El término “asociados entre sí” tal como se usa en el presente documento significa que las formas de dosificación independientes se envasan conjuntamente o se unen de otro modo entre sí, de modo que resulte fácilmente evidente que se pretende que las formas de dosificación independientes se vendan y se administren conjuntamente (en el plazo de menos de 24 horas entre sí, consecutiva o simultáneamente).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad eficaz. Tal como se usa en el presente documento, el término “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación apropiado, es suficiente para tratar el trastorno objetivo.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basándose en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich *et al.*, Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219. El área superficial corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del sujeto. Véase, por ejemplo, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970,537.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar entre 1 mg/kg y 50 mg/kg, administrados una vez al día, tal como entre 2,5 mg y 50 mg/kg, administrados una vez al día, tal como entre 2,5 mg y 25 mg/kg, administrados una vez al día, tal como entre 5 mg y 25 mg/kg, administrados una vez al día.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar entre 1 mg/kg y 50 mg/kg, administrados dos veces al día, tal como entre 2,5 mg y 50 mg/kg, administrados dos veces al día, tal como entre 2,5 mg y 25 mg/kg, administrados dos veces al día, tal como entre 5 mg y 25 mg/kg, administrados dos veces al día.

En una realización, una cantidad eficaz de un compuesto de esta invención puede oscilar entre 50 mg y 5000 mg, tal como entre 100 mg y 2500 mg, tal como entre 100 mg y 2250 mg, tal como entre 150 mg y 2250 mg, tal como entre 180 mg y 2250 mg, que pueden administrarse una vez al día.

Las dosis eficaces también variarán, tal como reconocen los expertos en la técnica, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el género, la edad y el estado de salud general del sujeto, la utilización de excipientes, la posibilidad de utilización conjunta con otros tratamientos terapéuticos, tal como el uso de otros agentes y el juicio del médico que realice el tratamiento.

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

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

Uso en métodos de tratamiento

También se da a conocer en el presente documento un método *in vitro* de reducción de la toxicidad oxidativa en mitocondrias, que comprende poner en contacto mitocondrias con uno o más compuestos de fórmula I tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

Según otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de enfermedades tales como las descritas en las patentes de los EE. UU. n.ºs 6.133.322, 4.436.753 y 5.059.627, incluyendo ataxia de Friedreich; cardiomiopatía hipertrófica; sobrecarga de hierro en enfermedad de Hallervorden-Spatz; anemia sideroblástica; enfermedad isquémica incluyendo, pero sin limitarse a, infarto cerebral, hemorragia cerebral, infarto hemorrágico cerebral, embolia cerebral, insuficiencia cardiaca, nefroesclerosis, proteinuria debida a lesión vascular e hipertensión renovascular; trastornos degenerativos del sistema nervioso incluyendo, pero sin limitarse a, demencia senil y enfermedad de Alzheimer; distrofia muscular de Duchenne; y esclerosis múltiple, incluyendo esclerosis múltiple progresiva primaria. En una realización, la enfermedad es distrofia muscular de Duchenne; o esclerosis múltiple, incluyendo esclerosis múltiple progresiva primaria.

Según una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en un método de tratamiento de demencia de tipo Alzheimer, distrofia muscular de Duchenne, síndrome MELAS (encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica con episodios similares a accidente cerebrovascular), neuropatía óptica hereditaria de Leber y ataxia de Friedreich.

La identificación de un sujeto que necesita tal tratamiento puede estar dentro del juicio de un sujeto o un profesional sanitario y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible mediante un método de prueba o de diagnóstico). En una realización, el sujeto es un paciente.

En otra realización, el compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones adjuntas puede usarse en cualquiera de los métodos de tratamiento anteriores que comprenda la etapa adicional de administrar conjuntamente al sujeto que lo necesite uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico, del que se conozca que es útil para la administración conjunta con idebenona. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o el estado particular que deba tratarse. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en tales métodos son aquellos expuestos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de esta invención y un segundo agente terapéutico. Tales agentes incluyen, pero no se limitan, a donepezilo, zanapezilo, tacrina, ipiacrina, rivastigmina, T-588, TAK-147 y xaliprodeno (descritos en la patente de los EE. UU. n.º 5.962.535 y la patente de los EE. UU. n.º 7.342.043).

El término “administrado conjuntamente” tal como se usa en el presente documento significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse conjuntamente con un compuesto de esta invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición de esta invención que comprende un compuesto de la invención y un

segundo agente terapéutico tal como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples, independientes. Alternativamente, el agente adicional puede administrarse antes de, de manera consecutiva con, o tras la administración de un compuesto de esta invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de esta invención como el/los segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administra(n) mediante métodos convencionales. La administración de una composición de esta invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto no excluye la administración independiente de este mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de esta invención a dicho sujeto en otro momento durante un ciclo de tratamiento.

Cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos se conocen ampliamente por parte de los expertos en la técnica y puede encontrarse una guía para la dosificación en patentes y solicitudes de patente publicadas a las que se hace referencia en el presente documento, así como en Wells *et al.*, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, se encuentra claramente dentro del ámbito del experto en la técnica determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del segundo agente terapéutico

En una realización de la invención, cuando se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de esta invención es menos de la que sería su cantidad eficaz si no se administrase el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menos de la que sería su cantidad eficaz si no se administrase el compuesto de esta invención. De esta manera, pueden minimizarse los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquier agente. Otras ventajas potenciales (incluyendo, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o coste de fármacos reducido) resultarán evidentes para los expertos en la técnica.

También se da a conocer en el presente documento el uso de un compuesto de fórmula I o de fórmula II solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, ya sea como composición única o como formas de dosificación independientes, para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma expuesto anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I tal como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma de la misma descrito en el presente documento.

Ejemplo 1. Evaluación de la estabilidad metabólica

Ensayo microsómico: Se obtienen microsomas de hígado humano (20 mg/ml) de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Se adquieren β-nicotinamida adenina dinucleótido fosfato, forma abreviada (NADPH), cloruro de magnesio ($MgCl_2$) y dimetilsulfóxido (DMSO) de Sigma-Aldrich.

Determinación de la estabilidad metabólica: Se preparan disoluciones madre 7,5 mM de compuestos de prueba en DMSO. Las disoluciones madre 7,5 mM se diluyen hasta 12,5-50 µM en acetonitrilo (ACN). Los microsomas de hígado humano 20 mg/ml se diluyen hasta 0,625 mg/ml en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, que contiene $MgCl_2$ 3 mM. Los microsomas diluidos se añaden a pocillos de una placa de polipropileno de pocillos profundos de 96 pocillos por triplicado. Se añade una alícuota de 10 µl del compuesto de prueba 12,5-50 µM a los microsomas y se calienta previamente la mezcla durante 10 minutos. Se inician reacciones mediante la adición de disolución de NADPH calentada previamente. El volumen reacción final es de 0,5 ml y contiene microsomas de hígado humano 0,5 mg/ml, compuesto de prueba 0,25-1,0 µM y NADPH 2 mM en tampón fosfato de potasio 0,1 M, pH 7,4, y $MgCl_2$ 3 mM. Las mezclas de reacción se incuban a 37ºC, y se retiran alícuotas de 50 µl a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y se añaden a placas de 96 pocillos de pocillos poco profundos que contienen 50 µl de ACN helado con patrón interno para detener las reacciones. Las placas se almacenan a 4ºC durante 20 minutos, tras lo cual se añaden 100 µl de agua a los pocillos de la placa antes de la centrifugación para sedimentar las proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfieren a otra placa de 96 pocillos y se analizan para determinar las cantidades de compuesto original que queda mediante CL-EM/EM usando un espectrómetro de masas Applied Bio-Systems API 4000. Se sigue el mismo procedimiento para el análogo no deuterado del compuesto de fórmula I o de fórmula II y el control positivo, 7-etoxicoumarina (1 µM). Las pruebas se realizan por triplicado.

Análisis de los datos: Se calcula el $t_{1/2}$s *in vitro* para los compuestos de prueba a partir de las pendientes de la relación de la regresión lineal del % de compuesto original que queda (ln) frente al tiempo de incubación.

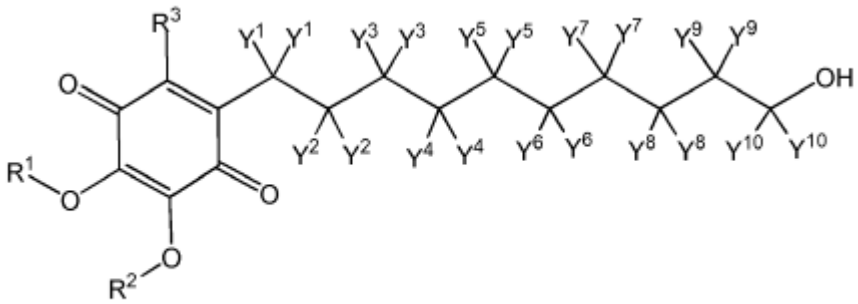
$t_{1/2}$ *in vitro* = 0,693/k

k = -[pendiente de la regresión lineal del % de compuesto original que queda (ln) frente al tiempo de incubación]

El análisis de los datos se realizó usando el software Microsoft Excel.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I:



Fórmula I,

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

cada uno de R^1, R^2 y R^3 se selecciona independientemente de CH_3 y CD_3;

cada Y^1 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^2 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^3 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^4 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^5 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^6 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^7 es igual y es hidrógeno o deuterio;

cada Y^8 es igual y es deuterio;

cada Y^9 es igual y es deuterio; y

cada Y^{10} es igual y es deuterio,

en el que cada posición designada específicamente como “D” o “deuterio” tiene al menos un 45% de incorporación de deuterio.

2.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es CH_3.

3.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es CD_3.

4.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es CH_3.

5.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^2 es CD_3.

6.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 es CH_3.

7.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 es CD_3.

8.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos (Comp.) expuestos en la tabla a continuación, en los que cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7es hidrógeno; y R^3 es CH_3:

Tabla: Realizaciones a modo de ejemplo de fórmula I

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
107	CH_3	CH_3	D	D	D
115	CH_3	CD_3	D	D	D
123	CD_3	CH_3	D	D	D
131	CD_3	CD_3	D	D	D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

9.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos (Comp.) expuestos en la tabla a continuación, en los que cada Y^1 es hidrógeno; cada Y^2 es hidrógeno; cada Y^3 es hidrógeno; cada Y^4 es hidrógeno; cada Y^5 es hidrógeno; cada Y^6 es hidrógeno; cada Y^7es hidrógeno; y R^3 es CD_3:

Comp. n.º	R^1	R^2	cada Y^{10}	cada Y^9	cada Y^8
207	CH_3	CH_3	D	D	D
215	CH_3	CD_3	D	D	D
223	CD_3	CH_3	D	D	D
231	CD_3	CD_3	D	D	D

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

10.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en los compuestos (Comp.) expuestos en la tabla a continuación, en el que cada Y^1 es deuterio; cada Y^2 es deuterio; cada Y^3 es deuterio; cada Y^4 es deuterio; cada Y^5 es deuterio; cada Y^6 es deuterio; cada Y^7 es deuterio; cada Y^8 es deuterio; cada Y^9 es deuterio; y cada Y^{10} es deuterio:

Comp. n.º	R^1	R^2	R^3
300	CH_3	CH_3	CH_3
301	CH_3	CH_3	CD_3
302	CH_3	CD_3	CH_3
303	CH_3	CD_3	CD_3
304	CD_3	CH_3	CH_3
305	CD_3	CH_3	CD_3
306	CD_3	CD_3	CH_3
307	CD_3	CD_3	CD_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

11.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.

12.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que cada posición designada específicamente como “D” o “deuterio” tiene al menos un 90% de incorporación de deuterio.

13.- El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que cada posición designada específicamente como “D” o “deuterio” tiene al menos un 95% de incorporación de deuterio.

14.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un portador farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, un segundo agente terapéutico.

15.- Un compuesto según la reivindicación 1 o una composición según la reivindicación 14 para su uso en un método de tratamiento de un estado que es distrofia muscular de Duchenne, neuropatía óptica hereditaria de Leber o esclerosis múltiple, dicho método

comprendiendo administrar dicho compuesto o composición a un sujeto que necesita tal tratamiento y

comprendiendo además opcionalmente la etapa de administrar conjuntamente al sujeto uno o más segundos agentes terapéuticos.

16.- Un compuesto para su uso según la reivindicación 15, en el que el estado es esclerosis múltiple progresiva primaria.