

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 898**

51 Int. Cl.:

C07D 491/052 (2006.01)

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61P 31/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.05.2014 PCT/US2014/036644**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14179734**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.05.2014 E 14791582 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2991647**

54 Título: **Amlexanox deuterado con estabilidad metabólica mejorada**

30 Prioridad:

02.05.2013 US 201361818753 P

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

21.10.2019

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MICHIGAN (100.0%)

**1600 Huron Parkway 2nd Floor
Ann Arbor, Michigan 48109, US**

72 Inventor/es:

**SALTIEL, ALAN R.;
SHOWALTER, HOLLIS D. y
LARSEN, SCOTT**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 727 898 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

Amlexanox deuterado con estabilidad metabólica mejorada

Declaración con respecto a la investigación o desarrollo con patrocinio federal

- 5 La presente invención se realizó con apoyo gubernamental según DK060591 otorgada por los Institutos Nacionales de la Salud. El gobierno tiene determinados derechos sobre la invención.

Campo de la invención

Se proporciona en la presente memoria, tecnología que se refiere a procedimientos de producción de amlexanox deuterado.

10 **Antecedente**

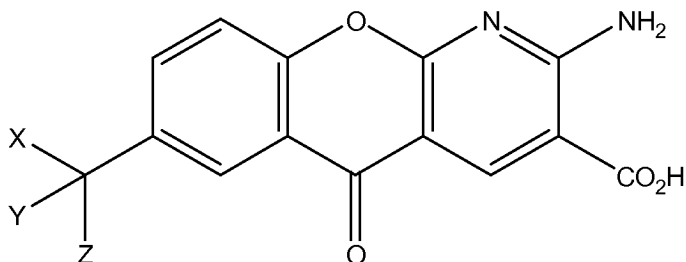
15 La incidencia de los trastornos metabólicos de diabetes y obesidad ha alcanzado niveles epidémicos. Se ha estimado que más de 120 millones de norteamericanos sufren clínicamente de sobrepeso y más de 25 millones tienen diabetes, incluyendo 1,9 millones de casos nuevos en 2010 entre personas de 20 años o mayores. La obesidad y la diabetes pueden originar o contribuir al desarrollo de, o al menos afectar el tratamiento de, otras enfermedades y trastornos tales como enfermedades cardiovasculares, accidente cerebrovascular, hipertensión, insuficiencia renal, asma, y cáncer. La carga económica de la diabetes por si sola se estimó en más de \$174.000 millones por año en el 2007. La obesidad y la diabetes tienen un fuerte impacto en la salud humana y en los diversos sistemas nacionales de salud en todo el mundo.

20 Los medicamentos para pérdida de peso recientemente lanzados han fallado o han demostrado eficacia limitada y efectos secundarios no convenientes. De manera similar, a pesar de existir una gran necesidad médica, la industria farmacéutica ha llevado a cabo terapéuticas de desarrollo con éxito solo limitado para manejar la diabetes. Los medicamentos terapéuticos más comunes (sulfonilureas) no resultan efectivos y los medicamentos más prometedores (tiazolidinedionas) han demostrado efectos secundarios raros pero fatales. De este modo, existe una necesidad urgente de un conocimiento más completo con respecto a la base molecular de la obesidad y la diabetes, para ensayos que permitan la detección temprana de predisposiciones a los trastornos, y para farmacéuticos más efectivos para impedir y tratar estas enfermedades y condiciones.

Sumario

30 De acuerdo con esto, se proporcionan en la presente procedimientos para producir compuestos de amlexanox deuterado para el tratamiento de obesidad, resistencia a la insulina, diabetes, y esteatosis. De manera adicional, los compuestos deuterados son inmunomoduladores antialérgicos antiinflamatorios, por ejemplo, para el tratamiento de enfermedades que se asocian con inflamación. El efecto del isótopo cinético de deuterio que se asocia con posicionar deuterio en el sitio de derivatización metabólica demora la derivatización metabólica y aumenta, de este modo, la vida del medicamento activo in vivo. Se demostró que los derivados de amlexanox deuterado que se proporcionan en la presente tienen actividad biológica en la inhibición de proteínas quinasas (por ejemplo (TBK1 o IKK ϵ)) que se asocian con enfermedad.

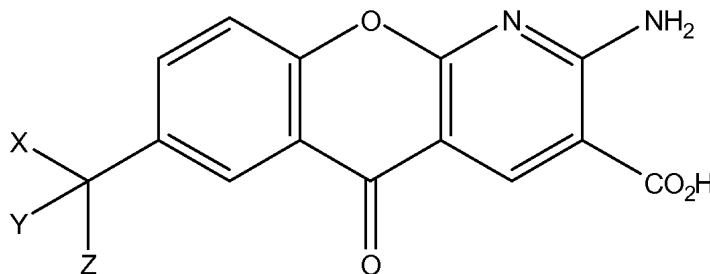
40 De acuerdo con esto, se proporciona en la presente tecnología que se relaciona con la producción de una composición que comprende amlexanox deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable de este. En algunas realizaciones, la composición que comprende amlexanox deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable de este comprende además amlexanox no deuterado o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento para producir una composición que comprende un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que X, Y, o Z es un grupo que se enriquece con deuterio (D). En algunas realizaciones, X es un grupo que comprende D; en algunas realizaciones, X e Y comprenden o son CD₃

y Z comprende o es D; en algunas realizaciones, X e Y comprenden o son CH₃ y Z comprende o es D; y en algunas realizaciones, X comprende o es CH₃, Y comprende o es CH₂D, y Z comprende o es D.

Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento para producir un compuesto que tiene la fórmula estructural:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que X, Y, o Z se enriquecen con deuterio en más del 10%. En algunas realizaciones, X, Y, o Z se enriquecen con deuterio en más del 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95%, 98%, o 99% o más.

10 En algunas realizaciones se proporciona un procedimiento para producir una composición que comprende un compuesto o composición según se describe en la presente y un transportador farmacéuticamente aceptable.

Algunas realizaciones proporcionan un procedimiento para fabricar un amlexanox deuterado que comprende la provisión de un precursor deuterado y la síntesis del amlexanox deuterado a partir del precursor deuterado. En algunas realizaciones, el precursor deuterado es un alcohol deuterado y en algunas realizaciones, el precursor deuterado es R₂CDOH.

15 Algunas realizaciones proporcionan un amlexanox deuterado que se produce mediante la provisión de un precursor deuterado y la síntesis del amlexanox deuterado a partir del precursor deuterado. En algunas realizaciones, el precursor deuterado es un alcohol deuterado y en algunas realizaciones, el precursor deuterado es R₂CDOH. Realizaciones adicionales resultarán aparentes a las personas expertas en la técnica relevante sobre la base de las enseñanzas contenidas en la presente.

20 Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos, y ventajas de la presente tecnología se comprenderán mejor con respecto a los siguientes dibujos:

La Figura 1 es un diagrama que muestra una inhibición de IKK ϵ y TBK1 que depende de la dosis en realizaciones de los compuestos que se describen en la presente.

25 Se debe comprender que las figuras no se realizan necesariamente a escala, tampoco son los objetos en las figuras necesariamente a escala en la relación uno con respecto al otro. Las figuras son representaciones que se prevén para brindar claridad y entendimiento con respecto a las diversas realizaciones de aparatos, sistemas, y procedimientos que se divulgan en la presente. Dondequiera que resulta posible, los mismos números de referencia se usarán en todos los dibujos para hacer referencia a las partes iguales o similares.

30 Descripción detallada

Se proporcionan en la presente nuevos procedimientos para fabricar compuestos de amlexanox, composiciones farmacéuticas que se realizan de estos. La tecnología encuentra uso en el tratamiento de trastornos tales como diabetes, resistencia a la insulina, esteatosis, hepatitis, obesidad, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia, asma, trastorno inmunitario, aterosclerosis, afta, úlcera (por ejemplo, úlcera aftosa, síntomas de Enfermedad de Behcet, etc.), o inflamación (por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, osteoartritis, etc.).

35 De manera adicional, los compuestos encuentran uso para tratar sujetos afectados con enfermedades inflamatorias o trastornos tales como gota, artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria idiopática aguda o crónica, osteoartritis), psoriasis, dermatosis crónica, miositis, enfermedades desmielinizantes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), enfermedad pulmonar intersticial, glomerulonefritis, nefritis intersticial, hepatitis crónica activa, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerosa, formación de placa en aterosclerosis, enfermedades degenerativas de articulaciones o sistema nervioso, o esclerosis múltiple (MS).

40 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado según se comprende comúnmente por una persona de capacidad ordinaria en la técnica al que corresponden las diversas realizaciones que se describen en la presente.

Definiciones

Para facilitar una comprensión de la presente tecnología, se definen un número de términos y frases a continuación. Definiciones adicionales se establecen a lo largo de la descripción detallada.

5 A lo largo de la especificación y reivindicaciones, los siguientes términos toman los significados que se asocian explícitamente en la presente, a menos que el contexto ordene claramente lo contrario. La frase “en una realización” según se usa en la presente no se refiere necesariamente a la misma realización, a pesar de que podría. Además, la frase “en otra realización” según se usa en la presente no se refiere necesariamente a una realización diferente, a pesar de que podría. De este modo, según se describe a continuación, diversas realizaciones de la invención
10 pueden combinarse fácilmente.

De manera adicional, según se usa en la presente, el término “o” es un operador “o” inclusivo y resulta equivalente al término “y/o” a menos que el contexto ordene claramente lo contrario. La expresión “sobre la base de” no es exclusivo y permite basarse en factores adicionales que no se describen, a menos que el contexto ordene claramente lo contrario. De manera adicional, a lo largo de la especificación, el significado de “un”, “una”, y “el”
15 incluyen referencias plurales. El significado de “en” incluye “en” y “sobre”.

Según se usa en la presente, el término “in vitro” se refiere a un ambiente artificial y a procedimientos o reacciones que ocurren dentro de un ambiente artificial. Ambientes in vitro pueden incluir, pero sin limitación, tubos de ensayo y cultivos celulares. El término “in vivo” se refiere al ambiente natural (por ejemplo, un animal o una célula) y a procesos o reacciones que ocurren dentro de un ambiente natural.

20 Según se usa en la presente, los términos “sujeto” y “paciente” se refieren a cualquier animal, tal como un mamífero como un perro, gato, pájaro, ganado y preferiblemente, un humano (por ejemplo, un humano con una enfermedad tal como obesidad, diabetes, o resistencia a la insulina). Además de resultar útiles para tratamiento humano, ciertos compuestos y formulaciones que se divulgan en la presente pueden resultar útiles para tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Mas
25 preferidos resultan los animales que incluyen caballos, perros, y gatos.

Según se usa en la presente, el término “cantidad efectiva” se refiere a la cantidad de una composición suficiente para lograr resultados beneficiosos o convenientes. Una cantidad efectiva puede administrarse en una o más administraciones, aplicaciones, o dosis y no se prevé limitarla a una formulación en particular o vía de administración.

30 Según se usa en la presente, el término “administración” se refiere a la acción de otorgar un medicamento, promedicamento, u otro agente, o tratamiento terapéutico a un sujeto. Vías de administración de ejemplo al organismo humano pueden ser a través de los ojos (oftálmicas), boca (orales), piel (transdérmicas, tópicas), nariz (nasal), pulmón (inhalación), mucosa oral (bucal), oído, mediante inyección (por ejemplo, de manera intravenosa, subcutánea, intratumoral, intraperitoneal, etc.) y similares.

35 Según se usa en la presente, el término “administración concomitante” se refiere a la administración de al menos dos agentes o terapias a un sujeto. En algunas realizaciones, la administración concomitante de dos o más agentes o terapias es simultánea. En otras realizaciones, un primer agente/terapia se administra antes de un segundo agente/terapia. Aquellos expertos en la técnica comprenden que las formulaciones y/o vías de administración de los diversos agentes o terapias que se usan pueden variar. La dosis adecuada para administración concomitante puede determinarse fácilmente por una persona experta en la técnica. En algunas realizaciones, cuando agentes o terapias se administran concomitantemente, los agentes o terapias respectivas se administran en dosis más bajas que las adecuadas para su administración individual. De este modo, la administración concomitante resulta especialmente conveniente en realizaciones donde la administración concomitante de los agentes o terapias reduce la dosis
40 requerida de un agente potencialmente dañino (por ejemplo, tóxico).

45 Según se usa en la presente, el término “composición farmacéutica” se refiere a la combinación de un agente activo con un transportador, inerte o activo, volviendo a la composición especialmente adecuado para uso terapéutico.

Los términos “farmacéuticamente aceptable” o “farmacológicamente aceptable”, según se usan en la presente, se refieren a composiciones que no producen sustancialmente reacciones adversas, por ejemplo, reacciones tóxicas, alérgicas o inmunológicas, cuando se administran a un sujeto.

50 Según se usa en la presente, el término “tratar” incluye reducir o aliviar al menos un efecto o síntoma adverso de una enfermedad o trastorno a través de la introducción de cualquier manera de una composición terapéutica de la presente tecnología en o sobre el cuerpo de un sujeto. “Tratamiento” se refiere a ya sea tratamiento terapéutico y profiláctico o medidas preventivas, en el que el objeto consiste en impedir o demorar (reducir) la condición patológica o trastorno dirigido. Aquellos que necesitan el tratamiento incluyen a aquellos que ya sufren del trastorno así como a
55 aquellos propensos a tener el trastorno o a aquellos en los que se busca prevenir el trastorno.

Según se usa en la presente, “dosis terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad de un agente terapéutico que resulta suficiente para lograr un efecto clínico beneficioso o conveniente. Dicha dosis puede administrarse en

una o más administraciones. Sin embargo, la determinación precisa de lo que se consideraría una dosis efectiva puede basarse en factores individuales con respecto a cada paciente, incluyendo, pero sin limitación, la edad del paciente, tamaño, tipo o alcance de la enfermedad, etapa de la enfermedad, vía de administración, el tipo o alcance de la terapia complementaria que se usa, procedimiento de enfermedad en curso, y tipo de tratamiento conveniente (por ejemplo, agresivo versus tratamiento convencional).

Según se usa en la presente, el término "muestra" se usa en su sentido más amplio. En un sentido, se refiere a incluir una muestra o cultivo que se obtiene a partir de cualquier fuente, así como también muestras biológicas y ambientales. Las muestras biológicas pueden obtenerse a partir de animales (incluyendo humanos) y abarcan fluidos, sólidos, tejidos, y gases. Las muestras biológicas incluyen productos sanguíneos, tales como plasma, suero y similares. Las muestras ambientales incluyen material del ambiente tal como materia de superficie, suelo, agua, y muestras industriales. Tales ejemplos no deben interpretarse, sin embargo, como limitantes de los tipos de muestra que se pueden aplicar con respecto a la presente tecnología.

La expresión "enriquecimiento con deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en el lugar de hidrógeno. Por ejemplo, enriquecimiento con deuterio del 1% en una posición dada significa que el 1% de moléculas en una muestra dada contienen deuterio en la posición específica. Debido a que la distribución de deuterio que ocurre de forma natural es de alrededor del 0,0156%, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición en compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es de alrededor del 0,0156%. El enriquecimiento con deuterio puede determinarse usando procedimientos analíticos convencionales que se conocen por una persona de capacidad ordinaria en la técnica, incluyendo espectrometría de masa y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

El término "es/son deuterio" cuando se usa para describir una posición dada en una molécula o el símbolo "D", cuando se usa para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición específica se enriquece con deuterio por encima de la distribución de deuterio que ocurre de forma natural. En una realización, el enriquecimiento con deuterio no es menor que alrededor del 1%, en otra, no menor que alrededor del 5%, en otra, no menor que alrededor del 10%, en otra, no menor que alrededor del 20%, en otra, no menor que alrededor del 50%, en otra, no menor que alrededor del 70%, en otra, no menor que alrededor del 80%, en otra, no menor que alrededor del 90%, o en otra no menor que alrededor del 98% de deuterio en la posición específica.

Según se usa en la presente, los términos "alquilo" y el prefijo "alc" son inclusivos de ya sea grupos saturados o no saturados de cadena lineal y cadena ramificada, y de grupos cíclicos, por ejemplo, grupos cicloalquilos y cicloalquenos. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo acíclicos son de 1 a 6 carbonos. Los grupos cíclicos pueden ser monocíclicos o policíclicos y tienen preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. Grupos cíclicos de ejemplo incluyen grupos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y adamantilo. Los grupos alquilo pueden sustituirse con uno o más sustituyentes o no sustituirse. Sustituyentes de ejemplo incluyen grupos alcoxi, arilo, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, halógeno, alquilsililo, hidroxilo, fluoroalquilo, perfluoroalquilo, amino, aminoalquilo, amino disustituido, amino cuaternario, hidroxialquilo, carboxialquilo y carboxilo. Cuando se usa el prefijo "alc", el número de carbonos contenidos en la cadena alquilo se encuentra dado por el rango que precede directamente este término, con el número de carbonos contenidos en el resto del grupo que incluye este prefijo que se define en otra parte en la presente. Por ejemplo, el término "alcarilo C₁-C₄" ejemplifica un grupo arilo de 6 a 18 carbonos (por ejemplo, véase a continuación) que se fija a un grupo alquilo de 1 a 4 carbonos.

Según se usa en la presente, el término "arilo" se refiere a un anillo aromático carbocíclico o sistema de anillo. A menos que se especifique lo contrario, los grupos arilos son de 6 a 18 carbonos. Ejemplos de grupos arilo incluyen grupos fenilo, naftilo, bifenilo, fluorenilo, e indenilo.

Según se usa en la presente, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático o sistema de anillo que contiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, S, Se, N o P). A menos que se especifique lo contrario, los grupos heteroarilos son de 1 a 9 carbonos. Los grupos heteroarilos incluyen grupos furanilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, piridilo, piridazilo, pirimidilo, pirazilo, triazilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, indol, indazolilo, indolizino, benzisoxazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, naftirino, ftalazino, fenantrolilo, purinilo y carbazolilo.

Según se usa en la presente, el término "heterociclo" se refiere a un anillo no aromático o sistema de anillo que contiene al menos un heteroátomo de anillo (por ejemplo, O, S, Se, N o P). A menos que se especifique lo contrario, los grupos heterocíclicos son de 2 a 9 carbonos. Grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, grupos dihidropirrolilo, tetrahidropirrolilo, piperazino, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofeno, tetrahidrotiofeno, y morfolinilo.

Grupos arilos, heteroarilos, o heterocíclicos pueden no sustituirse o sustituirse por uno o más sustituyentes que se seleccionan a partir del grupo que consiste de alquilo C₁₋₆, hidroxilo, halo, nitro, alcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, trifluorometilo, acilo C₁₋₆, arilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, nitrilo, alcocarbonilo C₁₋₆, alcarilo (donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono), y alcheteroarilo (donde el grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono).

Según se usa en la presente, el término “alcoxi” se refiere a un sustituyente químico de la fórmula -OR, donde R es un grupo alquilo. Por “ariloxi” se hace referencia a un sustituyente químico de la fórmula -OR', donde R' es un grupo arilo.

- 5 Según se usa en la presente, el término “alcarilo C_{x-y}” se refiere a un sustituyente químico de fórmula -RR', donde R es un grupo alquilo de x a y carbonos y R' es un grupo arilo según se define en otra parte en la presente.

Según se usa en la presente, el término “alcheteroarilo C_{x-y}” se refiere a un sustituyente químico de fórmula -RR”, donde R es un grupo alquilo de x a y carbonos y R” es un grupo heteroarilo según se define en otro lugar en la presente.

- 10 Según se usa en la presente, el término “halogenuro” o “halógeno” o “halo” se refieren a bromo, cloro, yodo o flúor.

Según se usa en la presente, el término “O, S, o N no vecinales” se refieren a un sustituyente de heteroátomo de oxígeno, azufre o nitrógeno en un enlace, donde el sustituyente de heteroátomo no forma una unión con un carbono saturado que se encuentra unido con otro heteroátomo.

- 15 Los compuestos que se divulgan en la presente pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La expresión “sal farmacéuticamente aceptable”, según se usa en la presente, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos que se divulgan en la presente que son terapéuticamente aceptables según se define en la presente. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos o por separado mediante la reacción del compuesto apropiado con un ácido o base adecuado. Las sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido o base. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, hágase referencia a Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use, Stah y Wermuth, Ed., (Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002) y Berge et al. (1977) J. Pharm. Sci. 66: 1-19.
- 20

- 25 Ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, (1S)-(+)-canfo-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 alfa-oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido L(+)-láctico, ácido DL(±)-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido L(-)-málico, ácido malónico, ácido 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-toluensulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.
- 30
- 35

- Bases adecuadas para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, 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.
- 40

- 45 Para representaciones estructurales donde la quiralidad de un carbono se ha dejado sin especificar, se presume por una persona experta en la técnica que cualquiera de la forma quiral de ese estereocentro resulta posible.

Realizaciones de la tecnología

Efecto de isótopo cinético de deuterio

- 50 Para eliminar sustancias extrañas tales como agentes terapéuticos, el organismo animal expresa diversas enzimas, tales como las enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYPs), esterases, proteasas, reductasas, deshidrogenasas, y monoamino oxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas en intermediarios más polar

- 55 es o metabolitos para excreción renal. Tales reacciones metabólicas incluyen frecuentemente la oxidación de una unión carbono-hidrógeno (C-H) en ya sea un enlace carbono-oxígeno (C-O) o un enlace-π carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden resultar estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener farmacocinética, farmacodinámica, y perfiles de toxicidad agudos y de largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los componentes originales. Para la mayoría de los medicamentos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y conducen en última instancia a administración de dosis diarias múltiples o altas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede cuantificarse mediante la ecuación de Arrhenius dada por $k = Ae^{-E_{act}/(RT)}$, que describe la dependencia de la constante de velocidad k para la reacción química con respecto a la temperatura absoluta T (en Kelvin), donde A es el "factor preexponencial", E_{act} es la energía de activación, y R es la constante de gas universal. La ecuación de Arrhenius determina que, a una temperatura dada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

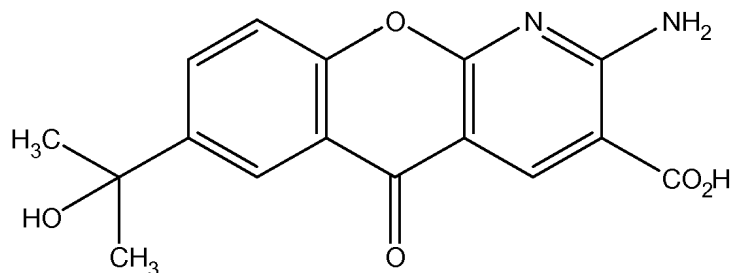
El estado de transición en una reacción es un estado efímero a lo largo de la vía de reacción durante la cual los enlaces originales se han alargado a su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía que se requiere para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez que el estado de transición se alcanza, las moléculas pueden ya sea revertirse en los reactivos originales o formar nuevos enlaces dando lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un procedimiento de reacción al reducir la energía de activación conduciendo a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

La fuerza del enlace carbono-hidrógeno resulta directamente proporcional con respecto al valor absoluto de la energía vibracional de estado base. Esta energía vibracional depende de la masa de los átomos que forman el enlace y aumenta a medida que la masa de uno o ambos de los átomos que constituyen el enlace aumenta. Debido a que el deuterio (D) tiene el doble de masa del hidrógeno "regular", también denominado protio (^1H), un enlace C-D resulta aproximadamente 10 veces más fuerte que el correspondiente enlace C- ^1H , volviéndose más resistente al corte químico o enzimático. Por consiguiente, si un enlace C- ^1H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (por ejemplo, la etapa con la mayor energía de estado de transición), la sustitución posterior de un deuterio con ese protio causará luego una reducción en la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el efecto de isotopo cinético de deuterio (DKIE). La magnitud del DKIE puede expresarse como la proporción entre las velocidades de una reacción determinada en la que un enlace C- ^1H se rompe y la misma reacción donde el deuterio se sustituye con protio. El DKIE puede variar de alrededor de 1 (sin efecto isotópico) a muchos números tales como 50 o más. La sustitución de tritio con hidrógeno da como resultado un enlace todavía más fuerte que el deuterio y permite efectos isotópicos más grandes en cuanto a números.

El deuterio (^2H o D) es un isotopo estable y no radiactivo del hidrógeno que tiene aproximadamente el doble de masa del protio (^1H), el isotopo más común del hidrógeno. El óxido de deuterio (D_2O o "agua pesada") parece y tiene el gusto del H_2O , pero tiene propiedades físicas diferentes.

La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD), y perfiles de toxicidad se ha demostrado anteriormente con algunas clases de medicamentos. Por ejemplo, el DKIE se usó para reducir la hepatotoxicidad de halotano, al limitar probablemente la producción de especies reactivas tal como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este procedimiento no se puede aplicar a todas las clases de medicamentos y, de este modo, la actividad biológica de un medicamento deuterado in vivo no se puede predecir. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a conmutación metabólica e intercambio de deuterio-protio in vivo. La conmutación metabólica ocurre cuando el metabolismo se obstaculiza en un sitio y la supresión que resulta de una vía metabólica promueve el metabolismo en otro sitio. De acuerdo con esto, la conmutación metabólica puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos así como también de metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede aportar más o menos toxicidad. El intercambio de deuterio-protio dentro del ambiente fisiológico conduce a pérdida de la forma deuterada y, de este modo, minimiza las ventajas de la deuteración in vivo. Tales problemas no resultan obvios y no se pueden predecir a priori para ninguna clase de medicamento.

En algunas realizaciones, los derivados de amlexanox deuterado se sintetizaron y se evaluó su actividad biológica. En particular, amlexanox se metaboliza en humanos mediante oxidación en el grupo isopropilo para producir el siguiente compuesto (véase, por ejemplo, Kuriki et al. (1985) "Antiallergic action of amoxanox (AA-673), its main metabolite M-I and tranilast" Yakuri to Chiryo (1973-2000) 13(11): 6435-46):



El uso del compuesto amlexanox para tratar condiciones de tratamiento que se asocian con obesidad, resistencia a la insulina o esteatosis hepática se divulgó en WO2012/112558. Producir una medicina de amlexanox con una vida media más prolongada se contempló para producir un compuesto que tiene una mayor eficacia y ahorro de costes. En particular, los compuestos que se proporcionan en la presente se contemplan para reducir o eliminar metabolitos no deseados, aumentar la vida media del medicamento, reducir el número de dosis que se necesitan para alcanzar

un efecto conveniente, reducir la cantidad de una dosis que se necesita para alcanzar un efecto conveniente, aumentar la formación de metabolitos activos, reducir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos, y/o crear un medicamento más efectivo y/o un medicamento más seguro.

- 5 En algunas realizaciones, determinados compuestos que se producen en la presente tienen actividad de inhibición de quinasa que resulta útil y pueden usarse en el tratamiento o profilaxis de un trastorno en el que una quinasa ejerce un rol activo. De este modo, ciertas realizaciones proporcionan también procedimientos para producir composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos que se divulgan en la presente en conjunto con un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 10 Los compuestos según se divulgan en la presente pueden contener además isótopos menos frecuentes para otros elementos, incluyendo, pero sin limitación, ^{13}C o ^{14}C para carbono, ^{33}S , ^{34}S , o ^{36}S para azufre, ^{15}N para nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para oxígeno.

- 15 Los compuestos deuterados que se producen en la presente mantienen los aspectos beneficiosos de las moléculas de amlexanox enriquecidas no isotópicamente mientras que aumentan sustancialmente la dosis máxima tolerada, reduciendo la toxicidad, aumentando la vida media ($T_{1/2}$), reduciendo la concentración de plasma máxima (C_{max}) de la dosis efectiva mínima (MED), reduciendo la dosis efectiva y, de este modo, reduciendo la toxicidad no relacionada a mecanismo, y/o reduciendo la probabilidad de interacciones medicamento-medicamento.

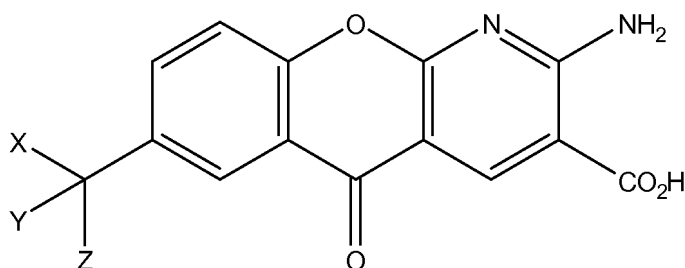
Amlexanox deuterado

- 20 Los enlaces carbono-hidrógeno de amlexanox contienen una distribución de isótopos de hidrógeno que ocurre de forma natural, a saber, ^1H o protio (alrededor del 99,9844%), ^2H o deuterio (alrededor del 0,0156%), y ^3H o tritio (en el rango de entre alrededor de 0,5 y 67 átomos de tritio por 10^{18} átomos de protio). Los compuestos que se proporcionan en la presente han aumentado los niveles de deuterio en sitios relevantes de oxidación para producir, de este modo, un efecto isotópico cinético de deuterio que mejora la farmacocinética, la farmacología, y/o los perfiles de toxicidad de amlexanox en comparación con amlexanox que tiene niveles de deuterio que ocurren de forma natural.

25 El amlexanox convencional y su síntesis se describen en la Pat. U.S. Nro. 4,143,042. El amlexanox (ácido 2-amino-7-isopropil-1-azaxantona-3-carboxílico; ácido 2-amino-7-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxílico) tiene un Número CAS de 68302-57-8, un peso molecular de 298,3, y se sintetiza como un sólido cristalino.

- 30 Sin embargo, la vía sintética no obvia y/o directa se encuentra disponible para proporcionar amlexanox deuterado usando amlexanox convencional como un material de partida. De este modo, la tecnología que se describe en la presente proporciona amlexanox deuterado y procedimientos para producir amlexanox deuterado de novo usando esquemas sintéticos nuevos para construir amlexanox a partir de compuestos deuterados más pequeños (véase Ejemplos).

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura de la Fórmula I:



- 35 (I),

en la que X, Y, o Z es un grupo que comprende un deuterio (D).

- 40 El compuesto de Fórmula (I) general puede convertirse en las sales amino orgánicas correspondientes, sales metálicas alcalinas, o sales de amonio al reaccionar (I) de la manera convencional per se con una amina orgánica (por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, dl-metilefedrina, 1-(3,5-dihidroxifenil)-L-isopropilaminoetanol, isoproterenol, dextrometorfano, hetrazan (dietilcarbamazina), dietilamina, trietilamina, etc.), un hidróxido de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, etc.) o amoníaco, por ejemplo al mezclarlos en conjunto y someterlos a calor en un disolvente adecuado.

Composiciones farmacológicas

- 45 Mientras puede ser posible administrar los compuestos que se preparan usando los procedimientos de la invención objeto como la materia prima química, resulta posible también presentarlos como una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de

determinados compuestos que se divulgan en la presente, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, o solvatos de estos, en conjunto con uno o más transportadores farmacéuticamente aceptables de estos y, de manera opcional, uno o más de otros ingredientes terapéuticos. Se contempla de manera general que los compuestos de acuerdo con la tecnología que se proporciona se formulan para administración a un mamífero, y especialmente a un humano con una condición que resulta sensible a la administración de tales compuestos. Por lo tanto, donde se administran compuestos contemplados en una composición farmacológica, se contempla que los compuestos contemplados se formulan en mezcla con un transportador farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, pueden administrarse compuestos contemplados oralmente como sales farmacológicamente aceptables, o de manera intravenosa, en una solución salina fisiológica (por ejemplo, regulada a un pH de alrededor de 7,2 a 7,5). Los reguladores convencionales tales como fosfatos, bicarbonatos, o citratos pueden usarse con este propósito. Por supuesto, una persona de capacidad ordinaria en la técnica puede modificar las formulaciones dentro de las enseñanzas de la especificación para proporcionar numerosas formulaciones para una vía de administración particular. En particular, los compuestos contemplados pueden modificarse para volverlos más solubles en agua u otro vehículo lo que, por ejemplo, puede lograrse fácilmente con modificaciones menores (por ejemplo, formulación de sal, esterificación, etc.) que se encuentran al alcance de la capacidad ordinaria en la técnica. Se encuentra también al alcance de la capacidad ordinaria en la técnica la modificación de la vía de administración y régimen de dosis de un compuesto particular para administrar la farmacocinética de los presentes compuestos para máximo efecto beneficioso en un paciente.

Con respecto a la administración a un sujeto, se contempla que los compuestos se administran en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Una persona de capacidad ordinaria reconoce que una cantidad farmacéuticamente efectiva varía dependiendo del agente terapéutico que se usa, la edad del sujeto, condición, y sexo, y de la magnitud de la enfermedad en el sujeto. De manera general, la dosis no debería ser tan grande como para causar efectos secundarios adversos, tales como síndromes de hiperviscosidad, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, y similares. La dosis puede ajustarse también por el médico o veterinario individual para alcanzar el objetivo terapéutico conveniente.

Según se usa en la presente, la cantidad actual que se abarca con la expresión "cantidad farmacéuticamente efectiva" dependerá de la vía de administración, del tipo de sujeto para tratar, y de las características físicas del sujeto específico en consideración. Estos factores y su relación para determinar esta cantidad se conocen bien por los médicos expertos en la medicina, veterinaria, y otras técnicas relacionadas. Esta cantidad y el procedimiento de administración pueden medirse para alcanzar óptima eficacia pero dependerán de factores tales como peso, dieta, medicación simultánea, y otros factores que aquellos expertos en la técnica reconocerán.

La cantidad de dosis y frecuencia se seleccionan para crear un nivel efectivo del compuesto sin efectos sustancialmente dañinos. Cuando se administra de manera oral o intravenosa, la dosis de amlexanox deuterado o compuestos relacionados variará generalmente de entre 0,001 a 10.000 mg/kg/día o dosis (por ejemplo, de 0,01 a 1000 mg/kg/día o dosis; de 0,1 a 100 mg/kg/día o dosis). En algunas realizaciones de ejemplo, el amlexanox deuterado se administra en 1 o más dosis de 2 mg. En algunas realizaciones de ejemplo, el amlexanox deuterado se administra como una pasta al 5%.

Procedimientos de administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva incluyen, sin limitación, administración en formas parenteral, oral, intraperitoneal, intranasal, tópica, sublingual, rectal, y vaginal. Las vías de administración parenterales incluyen, por ejemplo, vías subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intraesternal, e infusión. En algunas realizaciones, el amlexanox, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administran oralmente.

Composiciones farmacéuticas comprenden preferiblemente uno o más compuestos de la presente tecnología que se asocian con uno o más transportadores, diluyentes, o excipientes farmacéuticamente aceptables. Transportadores farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica tal como aquellos que se describen en, por ejemplo, Remingtons Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edic. 1985).

El amlexanox se ha usado como un comprimido oral (por ejemplo, comprimidos de 25 mg) en Japón para tratamiento de asma bronquial y como una pasta oral tópica en los Estados Unidos (Aphthasol) para tratamiento de úlceras aftósicas (aftas). El Aphthasol contiene amlexanox al 5% en una pasta oral adhesiva. Cada gramo de pasta oral de color beige contiene 50 mg de amlexanox en una base de pasta oral adhesiva que consiste de alcohol bencílico, gelatina, monoestearato de glicerilo, aceite mineral, pectina, vaselina, y carboximetilcelulosa de sodio. De acuerdo con esto, la tecnología contempla amlexanox deuterado que se proporciona en formulaciones similares.

La presente tecnología se refiere generalmente a procedimientos para preparar composiciones terapéuticas y formulaciones que comprenden amlexanox deuterado. Más especialmente, la presente tecnología se refiere a un medicamento oral, un complemento dietético, un complemento nutricional, un complemento alimenticio, una formulación farmacéutica, nutracéutica, o nutraterapéutica.

Terapia de combinación

Los compuestos que se preparan usando procedimientos según se divulga en la presente pueden combinarse también o usarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por quinasa. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos que se describen en la presente puede mejorarse mediante la administración de un adyuvante (por ejemplo, el adyuvante puede tener propiamente solo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente específico, el beneficio terapéutico general al paciente se mejora).

Otros agentes, adyuvantes, o medicamentos como tales pueden administrarse, mediante una vía y en una cantidad que se usa comúnmente para esto, de manera simultánea o secuencial con un compuesto según se divulga en la presente. Cuando un compuesto según se divulga en la presente se usa al mismo tiempo que uno o más de otros medicamentos, se puede utilizar una composición farmacéutica tal como medicamentos que se agregan al compuesto que se divulga en la presente, pero esto no es un requerimiento.

En algunas realizaciones, se combina un compuesto que se proporciona en la presente con una terapia antiobesidad y/o antidiabetes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con una meglitinida, por ejemplo, para estimular la liberación de insulina. Meglitinidas de ejemplo son repaglinida (Prandin) y nateglinida (Starlix). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con una sulfonilurea, por ejemplo, para estimular la liberación de insulina. Sulfonilureas de ejemplo son glipizida (Glucotrol), glimepirida (Amaryl), y gliburida (DiaBeta, Glynase). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con un inhibidor de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), por ejemplo, para estimular la liberación de insulina y/o para inhibir la liberación de glucosa a partir del hígado. Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) de ejemplo son saxagliptina (Onglyza), sitagliptina (Januvia), y linagliptina (Tradjenta). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con una biguanida, por ejemplo, para inhibir la liberación de glucosa a partir del hígado y/o para mejorar la sensibilidad a la insulina. Una biguanida de ejemplo es metformina (Fortamet, Glucophage). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con una tiazolidinediona, por ejemplo para mejorar la sensibilidad a la insulina y/o inhibir la liberación de glucosa a partir del hígado. Tiazolidinedionas de ejemplo incluyen, pero sin limitación, rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con un inhibidor de alfa-glucosidasa, por ejemplo, para demorar la descomposición de almidones y algunos azúcares. Inhibidores de alfa-glucosidasa incluyen acarbose (Precose) y miglitol (Glyset). En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con un medicamento inyectable tal como análogos de amilina, o un mimético de incretina, por ejemplo, para estimular la liberación de insulina. Un análogo de amilina de ejemplo es pramlintide (Symlin); miméticos de incretina incluyen exenatida (Byetta) y liraglutida (Victoza). En algunas realizaciones se proporciona un compuesto que se describe en la presente con insulina. La tecnología no se limita a ninguna forma particular de insulina, pero abarca la provisión de compuestos que se describen con cualquier forma de insulina. En algunas realizaciones, los compuestos que se describen se usan con una inyección de insulina. En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto que se describe en la presente con más de una terapia adicional (por ejemplo, medicamento u otra composición o compuesto biológicamente activo), por ejemplo, dos, tres, cuatro o más compuestos.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos de anilida, glucocorticoides, e inmunodepresores.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se divulgan en la presente pueden combinarse con uno o más agentes antiinflamatorios no esteroideos, incluyendo, pero sin limitación, aceclofenaco, acetaminofeno, amoxicilina, aspirina, azapropazona, benorilato, bromfenaco, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, diclofenaco, diflunisal, etodolaco, etoricoxib, faislamina, fenbuteno, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, lornoxicam, loxoprofeno, lumiracoxib, meloxicam, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, salicilato de magnesio, nabumetona, naproxeno, nimesulida, oxifenbutazona, parecoxib, fenilbutazona, piroxicam, salicilato de salicilo, sulindaco, sulfipirazona, suprofen, tenoxicam, ácido tiaprofénico y tolmetina. En ciertas realizaciones, los compuestos que se divulgan en la presente pueden combinarse con uno o más analgésicos de anilida, que incluyen, pero sin limitación, acetaminofeno y fenacetina.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente pueden combinarse con uno o más glucocorticoides, incluyendo, pero sin limitación, beclometasona, budesonida, flunisolida, betametasona, fluticasona, triamcinolona, mometasona, ciclesonida, hidrocortisona, acetato de cortisona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona y dexametasona.

En determinadas realizaciones, los compuestos que se describen en la presente pueden combinarse con uno o más inmunosupresores, incluyendo, pero sin limitación, fingolimod, ciclosporina A, azatioprina, dexametasona, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, sales de micofenolato, everolimus, basiliximab, daclizumab, globulina antitimocítica, globulina antilinfocítica y CTLA4IgG.

En algunas realizaciones, la invención se refiere a la composición de acuerdo con la presente invención para uso en un procedimiento de tratamiento en el que amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administran concomitantemente con uno o más agentes terapéuticos o intervenciones médicas

adicionales. En algunas realizaciones de esta, la administración concomitante incluye la formulación concomitante de dos o más agentes en conjunto en el mismo medicamento. En otras realizaciones de esta, los agentes se encuentran en formulaciones por separado pero se administran en conjunto, ya sea de manera simultánea o en secuencia (por ejemplo, con una separación de uno o más minutos, horas, días, etc.). En algunas realizaciones de esta, cuando se alcanza un beneficio sinérgico o adicional, el agente que se administró concomitantemente puede proporcionarse en una dosis menor de la que se administraría normalmente si ese agente se usara aislado para tratar la enfermedad o condición.

Los compuestos que se divulgan en la presente pueden administrarse también en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitación, inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRIs), tal como la atomoxetina; inhibidores de la recaptación de dopamina (DARIs), tales como metilfenidato; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRIs), tal como el milnaciprán; sedantes, tal como diazepam; inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRIs), tal como el bupropión; inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina-dopamina (SNDRI), tal como la venlafaxina; inhibidores de monoaminoxidasa, tal como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tal como fosforamidón; opioides, tal como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxano, tal como ifetroban; abridores de canales de potasio; inhibidores de trombina, tal 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 bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abdximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747) y aspirina; anticoagulantes, tal como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tal 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 omapatrilato y gemopatrilato; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tal como questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de canales de calcio, tal como besilato de amlodipina; activadores de canal de potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotlazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, tricloremetiazida, politiazida, benzotlazida, ácido etacrínico, tricrynafén, clortalidona, furosenilde, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tal como activador tisular de plasminógeno (tPA), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de estreptoquinasa plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes anti diabéticos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glibemiprida, gliburida, y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas de receptores mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormona del crecimiento; inhibidores de $\alpha 2$; inhibidores de fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo); inhibidores de proteína tirosina quinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetil; agentes quimioterapéuticos; agentes anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas de nitrógeno, alquil sulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclina, bleomicina, mitomicina, dactinomycin, y plicamicina; enzimas, tal como L-asparaginasa; inhibidores de proteína farnesil-transferasa; agentes hormonales, tales como estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y antagonistas de hormona de liberación de hormona luteinizante y octreotida acetato; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizadores de microtúbulos, tales como pacitaxel, docetaxel y epotilonos A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de proteína prenilttransferasa; ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; medicamentos 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 misceláneos tales como hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

De este modo, algunas realizaciones proporcionan la presente composición para uso en procedimientos para tratar trastornos mediados por quinasa en un sujeto humano o animal con necesidad de tal tratamiento que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad de un compuesto que se divulga en la presente efectivo para reducir o impedir 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. Algunas realizaciones de esta proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto que se divulga en la presente en combinación con uno o más agentes para el tratamiento de trastornos mediados por quinasa.

Kits

La tecnología que se proporciona en la presente incluye, además, kits para uso en los procedimientos instantáneos. Los kits de la tecnología comprenden uno o más recipientes que comprenden amlexanox deuterado, un derivado de

este, o un sal farmacéuticamente aceptable de este, y/o un segundo agente, y en algunas variaciones comprende, además, instrucciones para uso de acuerdo con cualquiera de los procedimientos que se proporcionan en la presente. El kit puede comprender, además, una descripción en cuanto a la selección de un tratamiento individual adecuado. Las instrucciones provistas en los kits de la tecnología son normalmente instrucciones escritas en una etiqueta o prospecto (por ejemplo, un prospecto que se incluye en el kit), pero se contemplan también instrucciones legibles por máquina (por ejemplo, instrucciones contenidas en un disco de almacenamiento magnético u óptico). En algunas realizaciones, el kit es un paquete que contiene un recipiente sellado que comprende una cualquiera de las preparaciones que se describen anteriormente, en conjunto con instrucciones de uso. El kit puede incluir además, un recipiente de diluyente que contiene un diluyente farmacéuticamente aceptable. El kit puede comprender además instrucciones para mezclar la preparación y el diluyente. El diluyente puede ser cualquier diluyente farmacéuticamente aceptable. Los diluyentes que se conocen bien incluyen solución de dextrosa al 5% y solución salina fisiológica. El recipiente puede ser una bolsa de transfusión, una botella sellada, un vial, un vial con un tabique, una ampolla, una ampolla con un tabique, una bolsa de transfusión, o una jeringa. Los recipientes pueden incluir, de manera opcional, indicios en cuanto a que los recipientes se han esterilizado en autoclave o, de otra manera, se han sometido a técnicas de esterilización. El kit puede incluir instrucciones para administrar las diversas soluciones que se contienen en los recipientes a sujetos.

Uso de la composición en procedimientos de tratamiento

La tecnología se refiere, además, a una composición para uso en procedimientos de tratamiento con amlexanox deuterado. De acuerdo con otro aspecto de la tecnología, se proporciona una composición para uso en un procedimiento para tratar un sujeto con necesidad de tal tratamiento con una cantidad efectiva de amlexanox deuterado o una sal de este. Por ejemplo, algunos sujetos con necesidad de composiciones de acuerdo con la tecnología sufren de diabetes, resistencia a la insulina, esteatosis, hepatitis, obesidad, rinitis alérgica, conjuntivitis, alergia, asma, trastorno inmunitario, aterosclerosis, afta, úlcera (por ejemplo, úlcera aftosa, síntomas de Enfermedad de Behçet, etc.), o inflamación (por ejemplo, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, osteoartritis, etc.). El procedimiento incluye la administración a un sujeto de una cantidad efectiva de amlexanox deuterado o sal de este en una cualquiera de las preparaciones farmacéuticas que se describen anteriormente, que se detallan en la presente, y/o se establecen en las reivindicaciones. El sujeto puede ser cualquier sujeto con necesidad de tal tratamiento. En la descripción anterior, la tecnología se encuentra relacionada con amlexanox deuterado o sales de este. Tales sales incluyen, pero sin limitación, sales de bromo, sales de cloro, sales de yodo, sales de carbonato, y sales de sulfato. Debería comprenderse, sin embargo, que el amlexanox deuterado es un miembro de una clase de compuestos y la tecnología es prevista para abarcar preparaciones farmacéuticas, procedimientos, y kits que contienen derivados relacionados dentro de esta clase. Otro aspecto de la tecnología abarca entonces el sumario anterior pero se lee en cada aspecto como si cualquier derivado como tal se sustituye donde quiera que "amlexanox" o "amlexanox deuterado" aparece.

En algunas realizaciones, se proporcionan en la presente composiciones para uso en procedimientos de tratamiento que comprenden: administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otro agente, a un sujeto que tiene una condición con necesidad de tratamiento. En algunas realizaciones, la administración origina uno o más de: reducción o eliminación de uno o más síntomas de la condición, prevención contra gravedad aumentada de uno o más síntomas de la condición, y/o reducción, prevención, o eliminación de enfermedades o condiciones adicionales.

En algunas realizaciones, los procedimientos que se proporcionan en la presente comprenden examinar a un sujeto en cuanto a una enfermedad o condición continuando con la administración de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden la administración a un sujeto de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes, continuando con un examen del sujeto en cuanto a una enfermedad o condición. En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden examinar a un sujeto en cuanto a una enfermedad o condición, continuando con la administración de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes, continuando con una segunda ronda de examen en cuanto a una enfermedad o condición (por ejemplo, para monitorear el efecto del tratamiento). En algunas realizaciones, los procedimientos comprenden examinar a un sujeto en cuanto a una enfermedad o condición, continuando con la administración de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes, continuando con una segunda ronda de examen en cuanto a una enfermedad o condición y una segunda administración de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes, modificándose esta segunda administración en dosis, duración, frecuencia, o vía de administración de una manera que depende de los resultados del examen anterior. En algunas realizaciones, se examina a un sujeto para evaluar la presencia, la ausencia, el nivel de una enfermedad, por ejemplo, al evaluar o medir un biomarcador, un metabolito, un síntoma físico, una indicación, etc., para determinar el riesgo o la presencia de la enfermedad y después de esto, el sujeto se trata con amlexanox deuterado sobre la base del resultado del examen. En algunas realizaciones, se examina a un paciente, se lo trata, y luego se lo examina de nuevo para monitorear la respuesta a terapia. En algunas realizaciones, ciclos de examen y tratamiento pueden ocurrir sin limitación con respecto al patrón de examen y

tratamiento (por ejemplo, examinar/tratar; examinar/tratar/examinar, examinar/tratar/examinar/tratar, examinar/tratar/examinar/tratar/examinar, examinar/tratar/tratar/examinar/tratar/tratar, etc.) la periodicidad, o la duración del intervalo entre cada fase de examen y tratamiento.

- 5 En algunas realizaciones, la tecnología provista comprende el uso de amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, por separado o en combinación con otros agentes en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición. En algunas realizaciones, la tecnología proporciona amlexanox deuterado, un derivado de este, o una sal farmacéuticamente aceptable de este para el tratamiento de una condición.

10 Ejemplos

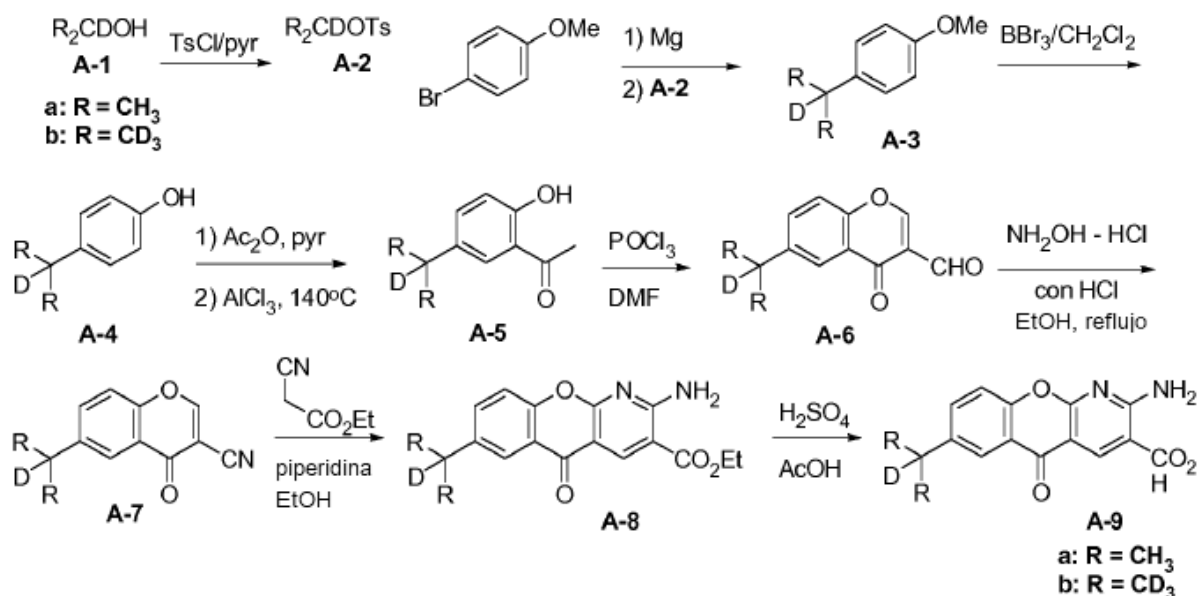
Ejemplo 1 – Síntesis de amlexanox deuterado

Durante el desarrollo de realizaciones de la tecnología que se proporciona en la presente, se llevaron a cabo experimentos para evaluar esquemas sintéticos para producir amlexanox deuterado.

A. Congéneres C-7 mono y heptadeuterados.

- 15 El esquema A define una vía para dirigirse a compuestos **A-9a** y **A-9b**. 2-deuterio-2-propanol (**A-1a**) y 1,1,1,2,3,3,3-heptadeuterio-2-propanol (**A-1b**) que se disponen comercialmente se tosilan con cloruro de tosilato y piridina (Obach (2001) "Mechanism of cytochrome P4503A4- and 2D6-catalyzed dehydrogenation of ezlopitant as probed with isotope effects using five deuterated analogs" Drug Metab. Dispos. 29(12): 1599-1607). Los tosilatos **A-2** que resultan se usan para alquilar el reactivo de Grignard que se preparó a partir de 1-bromo-4-metoxibenceno para proporcionar los éteres **A-3** (Obach, anterior). La desmetilación de los éteres de metilo se efectúa con tribromuro de boro (Waibel et al. (2009) "Bibenzyl- and stilbene-core compounds with non-polar linker atom substituents as selective ligands for estrogen receptor beta" Eur. J. Med. Chem. 44(9): 3412-3424) para proporcionar fenoles **A-4**. El reordenamiento de Fries de fenoles **A-4** con anhídrido acético y tricloruro de aluminio proporciona los fenoles acetilados **A-5** (Nohara et al. 1974 "Antianaphylactic agents. I. Facile synthesis of 4-oxo-4H 1-benzopyran-3-carboxaldehydes by Vilsmeier reagents" Tetrahedron 30(19): 3553-3561). En las condiciones de Vilsmeier, los fenoles se ciclan a aldehídos de cromona **A-6** (Nohara 1974, anterior). La conversión de los aldehídos a nitrilos **A-7** se efectúa con hidroxilamina y HCl concentrado (Nohara et al. (1977) "Studies on antianaphylactic agents. 5. Synthesis of 3-(1H-tetrazol-5-yl)chromones, a new series of antiallergic substances" J. Med. Chem. 20(1):141-145). La ciclación a ésteres de aminopiridina **A-8** se realiza por condensación con etilcianoacetato y piperidina (Nohara et al. (1985) "Studies on antianaphylactic agents. 7. Synthesis of antiallergic 5-oxo-5H-[1]benzopyrano[2,3-b]pyridines" J. Med. Chem. 28(5): 559-568). Finalmente los derivados de amlexanox deuterado **A-9a** y **A-9b** se obtienen mediante hidrólisis ácida de los ésteres etílicos (Nahara 1985, anterior).

Esquema A

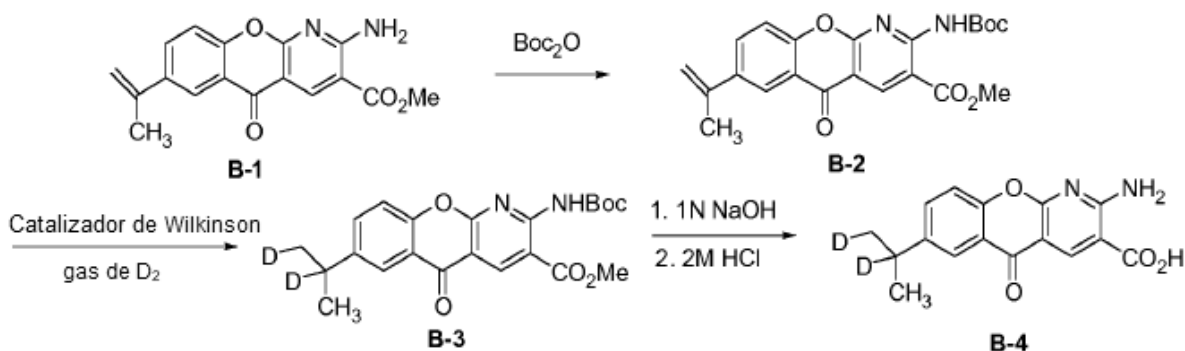


B. Congénere C-7 dideuterado.

- 35 La síntesis del compuesto objeto **B-4** se encuentra dada en el Esquema B. El compuesto **B-1** se generó de una manera de acuerdo con Ukawa et al. (1985) "Synthesis of the metabolites and degradation products of 2-amino-7-

isopropyl-5-oxo-5H-[1]benzopyrano [2,3-b]pyridine-3-carboxylic acid (amoxanox)" Chem. Pharm. Bull. 33(10): 4432-7. La protección de Boc se llevó a cabo en condiciones estándares para dar **B-2**, que luego se trató con catalizador de Wilkinson y gas de deuterio para proporcionar producto dideutero **B-3**. Una secuencia de desprotección de dos etapas (por ejemplo, hidróxido de sodio para hidrolizar el éster y ácido clorhídrico para cortar el carbamato de Boc) proporcionó el amlexanox-D₂ diana (**B-4**).

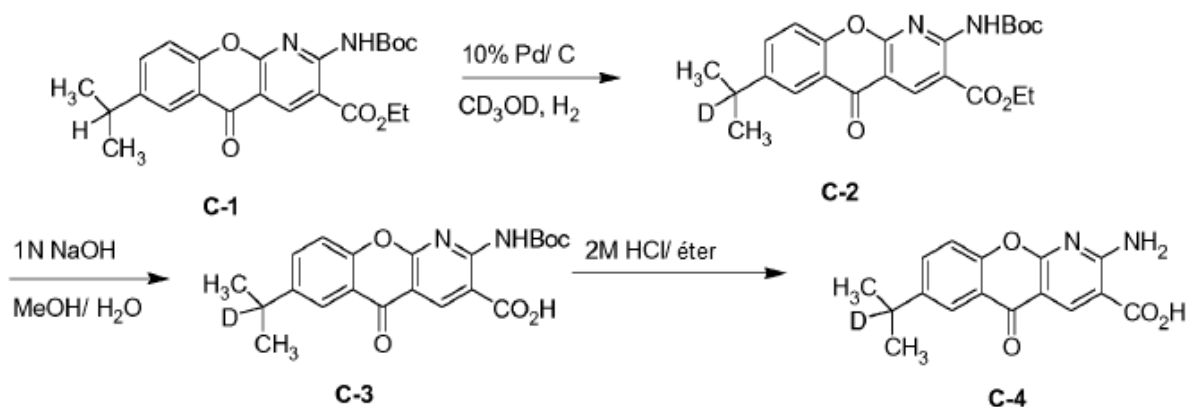
Esquema B



C. Esquema alternativo para congénere C-7 monodeutero.

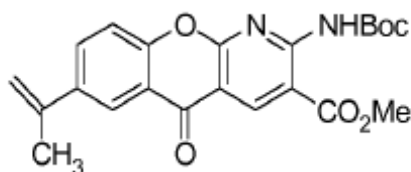
El compuesto **C-1** se prepara de una manera similar con respecto a 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(prop-1-en-2-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (**B-1**) a partir de 2-amino-7-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (Nohara 1985, anterior) y dicarbonato de di-terc-butilo. El intercambio de deuterio se lleva a cabo de una manera similar a la que se describe en la literatura (Kurita et al. (2008) "Efficient and convenient heterogeneous palladium-catalyzed regioselective deuteration at the benzylic position" Chem. Eur. J. 14(2): 664-673) para proporcionar **C-2**. La desprotección se logra mediante el tratamiento de **C-2** de manera secuencial con hidróxido de sodio acuoso con metanol como un codisolvente continuando con tratamiento de **C-3** con HCl 2M en dioxano para obtener **C-4**.

Esquema C



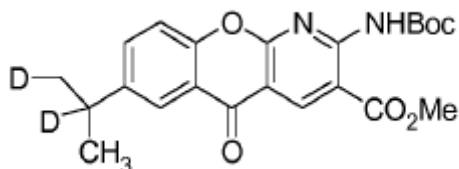
D. Procedimientos experimentales

Los nombres químicos siguen la nomenclatura CAS. Los materiales de partida se adquirieron de Fisher, Sigma-Aldrich Lancaster, Fluka, o TCI-America y se usaron sin purificación. Todos los disolventes de reacción se adquirieron de Fisher y se usaron según se recibieron. Las reacciones se monitorizan mediante TLC usando placas de gel de sílice 60 F254 precubiertas. La cromatografía de gel de sílice se llevó a cabo con gel de sílice (malla 220 a 240) que se obtuvo de Silicycle. El espectro RMN se registró en un espectrómetro Varian 400 MHz. Los cambios químicos se informaron en δ (partes por millón), mediante referencia con respecto a los residuos hidrogenados de un disolvente deuterado como un estándar interno CDCl_3 : $\delta = 7,28$ (^1H RMN). El espectro de masa se registró en un instrumento Micromass LCT de tiempo de vuelo utilizando el modo de ionización por electrospray. Los puntos de fusión se midieron en un aparato MEL-TEMP de punto de fusión y son incorrectos. La pureza de los compuestos se evaluó mediante rpHPLC analítica con un gradiente del 90% A:B al 10% A:B durante 6 minutos (disolvente A, H_2O ; disolvente B, acetonitrilo; columna C18, 3,5 μm , 4,6 X 100 mm; detección de longitud de onda de 254 nm).



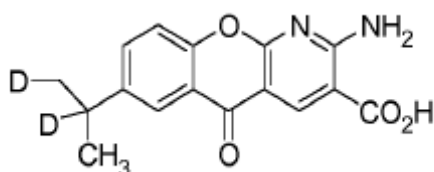
2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(prop-1-en-2-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (B-2)

5 A una solución de 2-amino-5-oxo-7-(prop-1-en-2-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (0,044 g, 0,14 mmol) en THF seco se agregó dicarbonato de di-terc-butilo (0,036 ml, 0,16 mmol) continuando con N,N-diisopropiletilamina (0,028 ml, 0,16 mmol) y 4-dimetilaminopiridina catalítica. La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se diluyó luego con acetato de etilo/éter, se lavó dos veces con NaCl acuoso saturado, y se secó con MgSO₄. La purificación mediante cromatografía flash, se eluyó con acetato de etilo/hexano al 30%, dio **B-2** (0,04 g, 68,7%) como un sólido blanco. HPLC (tR = 9,14 minutos). RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,23(s, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).



2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(D₂)-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (B-3)

15 El catalizador de Wilkinson (clorotris(trifenilfosfina)rodio(I)); 0,04 g, 0,043 mmol) se disolvió en metiletilcetona (10 ml) y el gas de deuterio se hizo burbujear en la solución mediante un balón y aguja. Un balón de gas de deuterio se fijó al vaso de reacción y la mezcla se agitó 1 hora antes de agregar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-5-oxo-7-(prop-1-en-2-il)-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (B-2; 0,04 g, 0,097 mmol) en metiletilcetona (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró y se filtró a través de un tapón de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo/hexano al 30%. La concentración del filtrado proporcionó **B-3** (0,035 g, 87%). HPLC (tR = 9,27 minutos). RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9,34 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 2H).



Ácido 2-amino-7-(D₂)-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxílico (B-4)

25 Al 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-(D₂)-isopropil-5-oxo-5H-cromeno[2,3-b]piridina-3-carboxilato de metilo (B-3; 0,03 g, 0,07 mmol) disuelto en metanol (5 ml) se agregó hidróxido de sodio 1M acuoso (0,14 ml, 0,14 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró luego. El residuo se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y se trató con exceso de HCl 2M en dioxano (5 ml). Después de agitación durante 2 horas, la mezcla se concentró en un residuo que se trituró en metanol. Los sólidos se recolectaron y se secaron al vacío a temperatura ambiente para dar **B-4** (0,012 g, 55,2%). HPLC (tR = 6,48 minutos). RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,88 (s, 1H), 8,24 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,32(d, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,19 (s, 2H). ESI+MS m/z 300,306 (M+H⁺).

Ejemplo 2 – Actividad biológica de amlexanox deuterado

35 Durante el desarrollo de realizaciones de la tecnología que se proporciona en la presente, los experimentos se realizaron para evaluar in vitro la actividad biológica de amlexanox deuterado. En particular, los datos se recolectaron para cuantificar la actividad inhibitoria de un amlexanox deuterado hacia las proteínas quinasas IKKε y TBK1.

5 El efecto de los compuestos en estas quinasas se analizó in vitro. Los ensayos de quinasas in vitro se llevaron a cabo mediante incubación de quinasas purificadas (IKK ϵ o TBK1) en regulador de quinasas que contiene Tris 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, y ATP 10 μ M durante 30 minutos a 30 °C en la presencia de γ -[³²P]-ATP 0,5 μ Ci y proteína básica de mielina 1 μ g (MPB) por muestra como un sustrato. Inhibidores de quinasas se agregaron a 50 μ M y se diluyeron en serie (se indican concentraciones finales). Las reacciones de quinasas se detuvieron al agregar 4 X regulador de muestra de dodecilsulfato sódico (SDS) y hervir durante 5 minutos a 95 °C. Los sobrenadantes se resolvieron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida con SDS, se transfirieron a nitrocelulosa, y se analizaron mediante autorradiografía usando un phosphorimager Typhoon 9410 (GE Lifesciences, Piscataway, New Jersey).
10 Las bandas se cuantificaron usando ImageQuant.

Amlexanox y amlexanox deuterado-(D) inhibieron las actividades de ambas proteínas quinasas, con valores IC₅₀ en el rango de 1 a 2 μ M. Los datos de respuesta a dosis para IKK ϵ se muestran en la Tabla 1. Los resultados muestran que el amlexanox deuterado inhibe IKK ϵ y TBK1 de una manera que depende de la dosis (Figura 1).

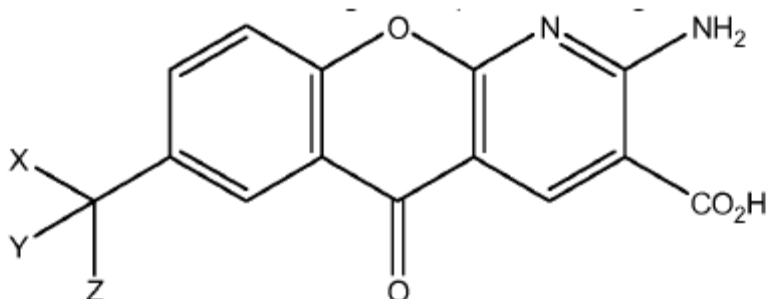
Tabla 1 – inhibición de IKK ϵ

Concentración de D- Amlexanox	Experimento 1			Experimento 2			Promedio
	MBP- IKK ϵ	³² P normalizado	% de inhibición	MBP- IKK ϵ	³² P normalizado	% de inhibición	% de inhibición
50,0 μ M	1374,96	0,283097	71,69	1379,67	0,307902	69,21	70,45
25,0 μ M	1720,79	0,354301	64,57	2017,15	0,450196	54,99	59,78
12,5 μ M	2292,47	0,472007	52,80	2636,59	0,588444	41,16	46,98
5,0 μ M	2136,30	0,439852	56,01	2761,66	0,616358	38,36	47,19
1,0 μ M	3879,37	0,798741	20,13	4375,20	0,976473	2,35	11,24
0,5 μ M	4420,64	0,910186	8,98	4289,95	0,957448	4,26	6,625

15

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de fabricación de un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que X, Y, o Z es un grupo que se enriquece con deuterio (D) en más del 0,0156%, en la que

X e Y son CD_3 y Z es D, o

X e Y son CH_3 y Z es D; o

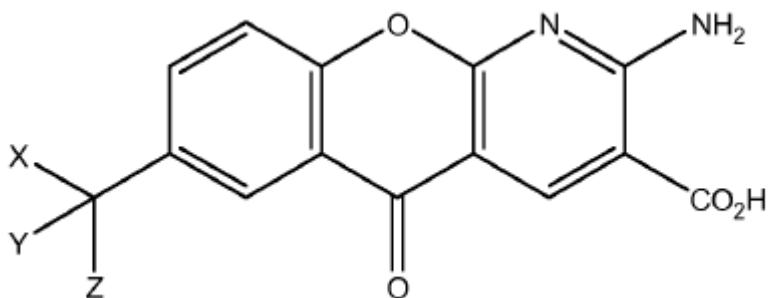
X es CH_3 , Y es CH_2D , y Z es D.

10 comprendiendo el procedimiento la provisión de un precursor deuterado y la síntesis del compuesto a partir del precursor deuterado.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el precursor deuterado es un alcohol deuterado o R_2CDOH .

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, en el que en R_2CDOH ambos grupos R son CH_3 o en el que ambos grupos R son CD_3 .

15 4. Procedimiento de fabricación de un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en la que X, Y, o Z es un grupo que se enriquece con deuterio (D) en más del 0,0156%, en la que X es CH_3 , Y es CH_2D , y Z es D, comprendiendo el procedimiento el uso de un catalizador de Wilkinson homogéneo de hidrogenación.

20 5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende además, el uso de gas de deuterio.

6. Procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que X, Y, o Z se enriquecen con deuterio en más del 1%, preferiblemente no menos del 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 80%, 90%, 95% o más, preferiblemente no menos del 98%, o 99% o más, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

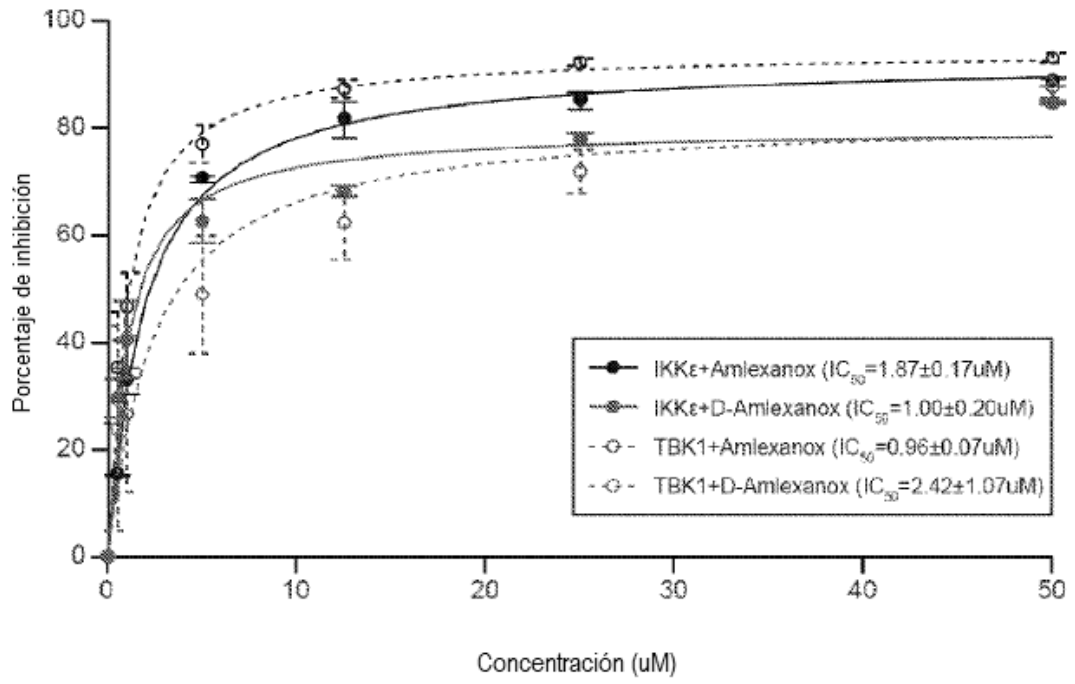


Figura 1