(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 758 028**

(51) Int. Cl.:

C07D 215/56 (2006.01)
C07B 59/00 (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.05.2012** **E 17160386 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 3235812**

(54) Título: **Derivados deuterados de ivacaftor**

(30) Prioridad:

18.05.2011 US 201161487497 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.05.2020

(73) Titular/es:

VERTEX PHARMACEUTICALS (EUROPE) LIMITED (100.0%)
2 Kingdom Street
London, W2 6BD, GB

(72) Inventor/es:

MORGAN, ADAM J

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

Observaciones:

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

ES 2 758 028 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados deuterados de ivacaftor

Antecedentes de la invención

Muchos medicamentos actuales padecen 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 una razón fundamental para el fracaso de fármacos candidatos en ensayos clínicos. Aunque en algunos casos pueden emplearse tecnologías de formulación y estrategias de profármacos para mejorar ciertas propiedades de ADME, estas estrategias a menudo no consiguen abordar los problemas de ADME subyacentes que existen para muchos fármacos y fármacos candidatos. Un problema de ese tipo es el metabolismo rápido que hace que una serie de fármacos, que en caso contrario serían altamente eficaces en el tratamiento de una enfermedad, sean aclarados de forma demasiado rápida del organismo. Una posible solución al rápido aclaramiento del fármaco es dosis frecuentes o altas para alcanzar un nivel plasmático del fármaco suficientemente alto. Esto, sin embargo, introduce una serie de potenciales problemas de tratamiento, tales como el mal cumplimiento terapéutico del paciente con la pauta posológica, efectos secundarios que se vuelven más agudos con dosis más elevadas, y mayor coste del tratamiento. Un fármaco metabolizado rápidamente también puede exponer a 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 posología segura de dichos fármacos puede estar limitada, de modo que los pacientes reciban una cantidad subóptima del agente activo. En ciertos casos, modificar los intervalos posológicos o las estrategias de formulación puede ayudar a reducir efectos adversos clínicos, pero a menudo la formación de dichos metabolitos indeseables es intrínseca al metabolismo del compuesto.

En algunos casos selectos, un inhibidor metabólico se coadministrará con un fármaco que es aclarado de forma demasiado rápida. Tal es el caso con la clase de fármacos de inhibidor de proteasa que se usan para tratar infección por VIH. La FDA recomienda que estos fármacos se codosifiquen con ritonavir, un inhibidor de la enzima 3A4 del citocromo P450 (CYP3A4), la enzima responsable normalmente de su metabolismo (véase Kempf, D.J. y col., Antimicrobial agents and chemotherapy, 1997, 41(3): 654-60). El Ritonavir, sin embargo, causa efectos adversos y se suma a la carga de pastillas para pacientes con VIH que ya deben tomar una combinación de diferentes fármacos. Análogamente, el inhibidor de CYP2D6, quinidina se ha añadido a dextrometorfano con el fin de reducir el rápido metabolismo por CYP2D6 de dextrometorfano en un tratamiento de labilidad emocional. La quinidina, sin embargo, tiene efectos secundarios no deseados que limitan en gran medida su uso en terapia de combinación potencial (véase Wang, L y col., Clinical Pharmacology and Therapeutics, 1994, 56(6 Pt 1): 659-67; y la etiqueta de la FDA para quinidina en www.accessdata.fda.gov).

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

Una estrategia potencialmente atractiva para mejorar las propiedades metabólicas de un fármaco es la modificación con deuterio. En esta estrategia, 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 con átomos de deuterio. El deuterio es un isótopo de hidrógeno seguro, estable y no radiactivo. En comparación con el hidrógeno, el deuterio forma enlaces más fuertes con el carbono. En casos selectos, la fuerza de enlace incrementada otorgada por el deuterio puede afectar positivamente a las propiedades de ADME de un fármaco, creando el potencial para eficacia, seguridad y/o tolerabilidad del fármaco mejoradas. Al mismo tiempo, dado que el tamaño y la forma del deuterio son esencialmente idénticos a los del hidrógeno, no se esperaría que la sustitución del hidrógeno por deuterio afecte a la potencia y selectividad bioquímicas del fármaco en comparación con la entidad química original que contiene solamente hidrógeno.

Durante los últimos 35 años, los efectos de la sustitución por deuterio sobre la velocidad del metabolismo han sido notificados para un muy pequeño porcentaje de fármacos aprobados (véase, por ejemplo, Blake, MI y col, J Pharm Sci, 1975, 64: 367-91; Foster, AB, Adv Drug Res, 1985, 14: 1-40 ("Foster"); Kushner, DJ y col, Can J Physiol Pharmacol, 1999, 79-88; Fisher, MB y col, Curr Opin Drug Discov Devel, 2006, 9: 101-09 ("Fisher")). Los resultados han sido variables e impredecibles. Para algunos compuestos la deuteración causaba aclaramiento metabólico disminuido *in vivo*. Para otros, no había ningún cambio en el metabolismo. Otros más demostraron aclaramiento metabólico incrementado. La variabilidad de los efectos del deuterio también condujo a los expertos a cuestionarse o descartar la modificación con deuterio como una estrategia de diseño de fármacos viable, para inhibir 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 se incorporan átomos de deuterio en sitios conocidos del metabolismo. Solamente preparando realmente y ensayando un fármaco deuterado se puede determinar si y cómo diferirá la velocidad del metabolismo de la de su contrapartida no deuterada. Véase, por ejemplo, Fukuto y col. (J. Med. Chem., 1991, 34, 2871-76). Muchos fármacos presentan múltiples sitios donde el metabolismo es posible. El o los sitios donde se requiere sustitución por deuterio y el grado de deuteración necesario para ver un efecto sobre el metabolismo, si hay alguno, serán diferentes para cada fármaco.

Esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende nuevos derivados de ivacaftor, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, como se define en la reivindicación 1. Esta invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística, como se define en la reivindicación 13. La invención también proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), como se define en la reivindicación 14.

El Ivacaftor, también conocido como VX-770 y por el nombre químico, N-(2,4-di-terc-butil-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida, actúa como potenciador de CFTR. Resultados de ensayos en fase III de VX-770 en pacientes con fibrosis quística que portan al menos una copia de la mutación G551D-CFTR demostraron niveles marcados de mejora en la función pulmonar y otros indicadores clave de la enfermedad incluyendo niveles de cloruro en el sudor, probabilidad de exacerbaciones pulmonares y peso corporal. El VX-770 también está actualmente en ensayos clínicos en fase II en combinación con VX-809 (un corrector de CFTR) para el tratamiento oral de pacientes con fibrosis quística que portan la mutación más común AF508-CFTR. Al VX-770 le fue concedida designación de vía rápida y designación de medicamento huérfano por la FDA en 2006 y 2007, respectivamente.

A pesar de las actividades beneficiosas de VX-770, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 representa el porcentaje de compuesto restante a lo largo del tiempo para el compuesto 110 de la invención y para ivacaftor en SUPERSOMES™ específicas del citocromo P450 humano.

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 afección o trastorno que daña o interfiere en la función normal de una célula, tejido u órgano.

Se reconocerá que se produce alguna variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado dependiendo del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. De este modo, una preparación de VX-770 contendrá de forma inherente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. La concentración de isótopos estables y abundantes de forma natural de hidrógeno y carbono, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada, E y col., Seikagaku, 1994, 66: 15; Gannes, LZ y col., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119: 725.

En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique 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 indique lo contrario, cuando una posición es designada específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio a una abundancia que es al menos 3500 veces mayor que la abundancia natural del deuterio, que es del 0,015 % (es decir, al menos un 45 % de incorporación de deuterio).

La expresión "factor de enriquecimiento isotópico", tal como se usa en el presente documento, significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado.

En la invención el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 6000. Otros compuestos divulgados en la presente tienen un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de por lo menos 3500 (52,5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4000 (60 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), por lo menos 4500 (67,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 5000 (75 % de deuterio), por lo menos 5500 (82,5 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6000 (90 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6333,3 (95 %

de incorporación de deuterio), por lo menos 6466,7 (97 % de incorporación de deuterio), por lo menos 6600 (99 % de incorporación de deuterio) o por lo menos 6633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

El término "isotopólogo" se refiere a una especie en la que la estructura química difiere de un compuesto específico de la presente invención solamente en la composición isotópica del mismo.

El término "compuesto", cuando se refiere a un compuesto de la presente invención, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. Por lo tanto, estará claro para los expertos en la materia que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene átomos de deuterio indicados, también contendrá cantidades menores de isotopólogos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones de deuterio designadas en esa estructura. La cantidad relativa de dichos isotopólogos en un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de reactivos deuterados usados para fabricar 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 ha descrito anteriormente, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en total será menor del 49,9 % del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de dichos isotopólogos en todo será menor del 47,5 %, menor del 40 %, menor del 32,5 %, menor del 25 %, menor del 17,5 %, menor del 10 %, menor del 5 %, menor del 3 %, menor del 1 %, o menor del 0,5 % del compuesto.

En la presente también se divulgan sales de los compuestos divulgados en la presente. Una sal de un compuesto de la presente invención está formada entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

La expresión "farmacéuticamente aceptable", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente que es, dentro del alcance de la valoración médica sólida, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y otros mamíferos sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación de beneficio/riesgo razonable. Una "sal farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención. Un "contraión farmacéuticamente aceptable" es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera desde la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos empleados comúnmente para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitartárico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido parabromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tanto, sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butino-1,4-dioato, hexino-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xileno sulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y otras sales. En una realización, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente las formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico.

La expresión "compuestos estables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir su fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines detallados en el presente documento (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, intermedios para uso en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratar una enfermedad o afección sensible a agentes terapéuticos).

"D" y "d" se refieren, ambos, a deuterio. "Estereoisómero" se refiere a tanto a enantiómeros como diastereómeros. "Terc" y "t-" se refieren, cada uno, a terciario. "EE.UU." se refiere a los Estados Unidos de América.

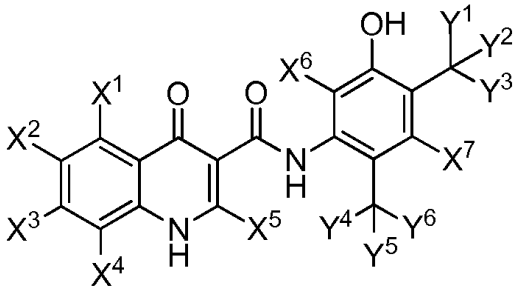
"Sustituido por deuterio" se refiere a la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por un número correspondiente de átomos de deuterio.

En toda esta memoria descriptiva, una variable puede nombrarse de forma general (por ejemplo, "cada R") o puede nombrarse específicamente (por ejemplo, R^1, R^2, R^3, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando una variable se nombra de forma general, esto significa que incluye todas las realizaciones específicas de esa variable

particular.

Compuestos terapéuticos

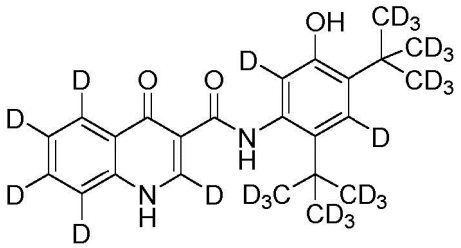
La presente invención proporciona una composición adecuada para administración oral que comprende un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 y X^7 es independientemente hidrógeno o deuterio;
cada uno de Y^1, Y^2 e Y^3 son CD_3;
cada uno de Y^4, Y^5 e Y^6 es independientemente CH_3 o CD_3;
en donde el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado es por lo menos 6000; y en donde cualquier átomo no designado como deuterio está presente a su abundancia isotópica natural, siempre que el compuesto de fórmula I no sea el compuesto 100:



Compuesto 100 ;

y un portador farmacéuticamente aceptable.

En una realización, X^1, X^2, X^3 y X^4 son iguales. En un aspecto de esta realización, X^6 y X^7son iguales. En un aspecto de esta realización, cada uno de Y^4, Y^5 e Y^6 es el mismo. En un ejemplo particular más, X^6 y X^7 son iguales.

En un aspecto de esta realización, cada uno de Y^4, Y^5, e Y^6 es igual. En un ejemplo de este aspecto X^6 y X^7 son iguales.

Y^1, Y^2 e Y^3 son CD_3. En un aspecto de esta realización, Y^4, Y^5 e Y^6 son CH_3. En otra realización, Y^4, Y^5 e Y^6 son CD_3. En otra realización más, Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5 e Y^6 son CD_3.

En una realización, cada uno de Y^4, Y^5 e Y^6 es el mismo. En un aspecto de esta realización, X^6 y X^7 son iguales.

En un ejemplo de cualquiera de las realizaciones, aspectos o ejemplos anteriores, X^5 es hidrógeno. En otro ejemplo, X^5 es deuterio.

En una realización, el compuesto de fórmula I es uno cualquiera de los compuestos de la tabla 1,

Tabla 1

N.º de comp.	X^1	X^2	X^3	X^4	X^5	X^6	X^7	Y^1	Y^2	Y^3	Y^4	Y^5	Y^6
101	H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
102	H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
105	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
106	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3

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

En una realización, el compuesto de Fórmula I es cualquiera de los compuestos de la tabla 2,

Tabla 2

Nº de Comp.	**X^1**	**X^2**	**X^3**	**X^4**	**X^5**	**X^6**	**X^7**	**Y^1**	**Y^2**	**Y^3**	**Y^4**	**Y^5**	**Y^6**
110	H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
111	H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
112	H	H	H	H	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
115	H	H	H	H	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
117	D	D	D	D	D	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
119	D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
121	H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
122	H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3

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

En una realización, el compuesto de Fórmula I es cualquiera de los compuestos de la tabla 3,

Tabla 3

N.º de Comp.	**X^1**	**X^2**	**X^3**	**X^4**	**X^5**	**X^6**	**X^7**	**Y^1**	**Y^2**	**Y^3**	**Y^4**	**Y^5**	**Y^6**
301	D	D	D	D	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
304	D	D	D	D	H	D	D	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
305	D	D	D	D	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3

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

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

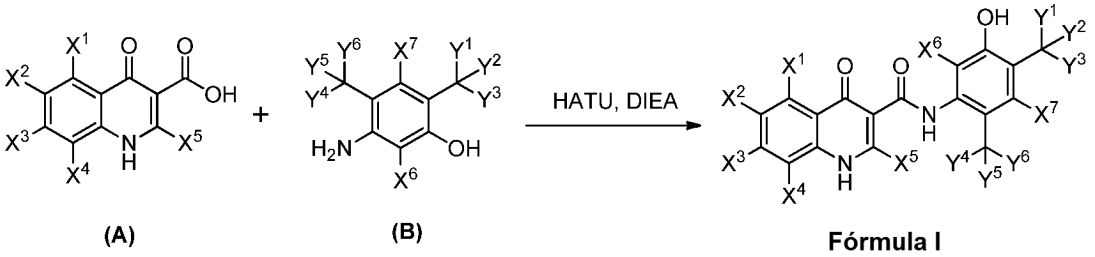
La síntesis de compuestos de fórmula I puede conseguirse fácilmente por químicos sintéticos de capacidad ordinaria mediante referencia a la síntesis ejemplar y los ejemplos desvelados en el presente documento. Procedimientos relevantes análogos a aquellos de uso para la preparación de compuestos de fórmula I e intermedios de los mismos se desvelan, por ejemplo, en los documentos WO 2007075946, WO 2011019413, WO 2010019239, WO 2007134279, WO 2007079139 y WO 2006002421, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento como referencia.

Dichos procedimientos pueden llevarse a cabo utilizando reactivos y/o intermedios deuterados correspondientes y, opcionalmente, que contienen otros isótopos para sintetizar los compuestos descritos en el presente documento, o aplicando protocolos sintéticos estándar conocidos en la técnica para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

Síntesis ejemplar

Un procedimiento conveniente para sintetizar compuestos de fórmula I se representa en el esquema 1.

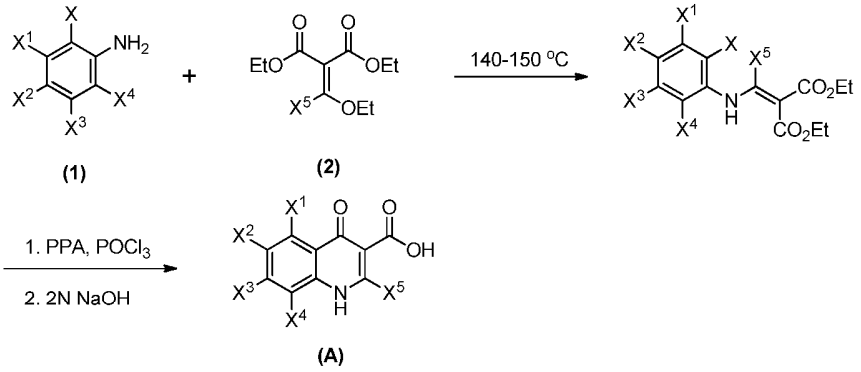
Esquema 1:

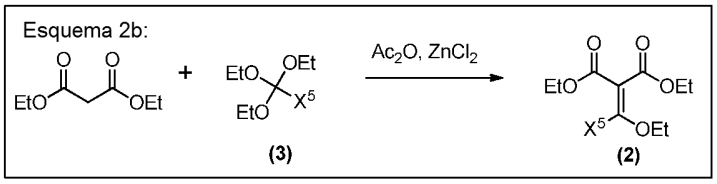


Pueden prepararse compuestos de **Fórmula I** tal como se muestra en el esquema 1 mediante el acoplamiento de **A** y **B** empleando HATU (hexafluorofosfato de *N,N,N;N'*-tetrametil-O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio) en presencia de DIEA (*N,*N'-diisopropiletilamina).

Pueden prepararse intermedios deuterados de tipo **A** (esquema 1) tal como se perfila en el esquema 2, análogamente al documento Singh, A.; Van Goor, F.; Worley, F. J. III; Knapp, T. Compounds Useful in CFTR Assays and Methods Therewith WO 2007075946 A1, 5 de julio 2007, cuyas enseñanzas completas se incorporan en el presente documento como referencia.

Esquema 2:



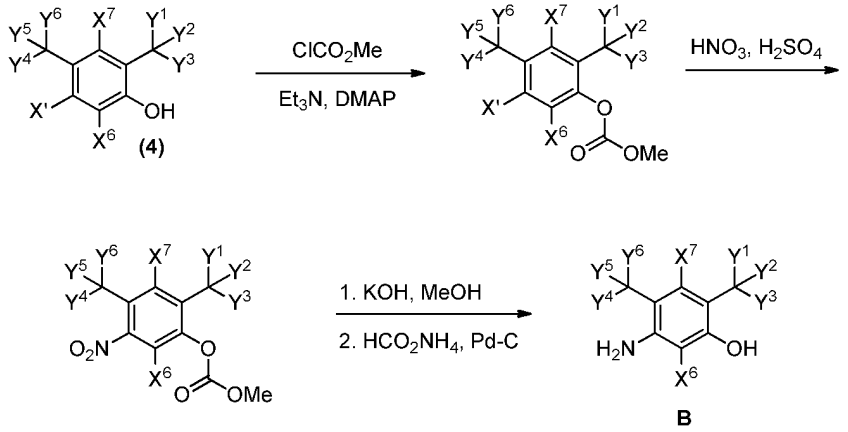


Tal como se muestra en el esquema 2, calentar una mezcla de una anilina **1** en presencia de un derivado de malonato **2** produce el ((fenilamino)metilen)malonato deuterado apropiadamente, cuya posterior exposición a ácido polifosfórico en presencia de $POCl_3$ seguida por hidrólisis del éster proporciona ácido carboxílico **A**. En el esquema 2, X es hidrógeno o deuterio. En una realización, X, X^1, X^2, X^3 y X^4 son iguales.

Compuestos ejemplares para su uso en el esquema 2 incluyen la realización del compuesto (1) donde X, X^1, X^2, X^3 y X^4 son, cada uno, deuterio, disponible en el mercado de Aldrich; y la realización del compuesto (2) donde X^5 es deuterio, preparado de forma análoga al procedimiento descrito en el esquema 2b (Parham, W. E.; Reed, L. J. Org. Syn., 1948, 28, 60, cuyas enseñanzas se incorporan en el presente documento como referencia) para el caso donde X^5 es hidrógeno empleando la realización de **3** donde X^5 es deuterio (disponible de CDN Isotopes). Tal como se muestra en el esquema 2b, el (etoximetilen)malonato de tipo **2** deuterado apropiadamente puede prepararse mediante reacción de dietilmalonato con el trietilortoformiato de tipo **3** deuterado apropiadamente en presencia de anhídrido acético y facilitado mediante $ZnCl_2$.

Pueden prepararse intermedios deuterados de tipo **B** (esquema 1) tal como se perfila en el esquema 3, análogamente a Singh, A. y col., anteriormente.

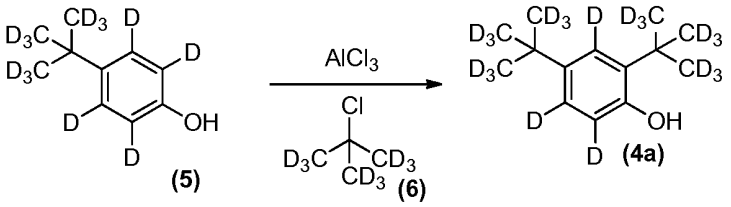
Esquema 3:



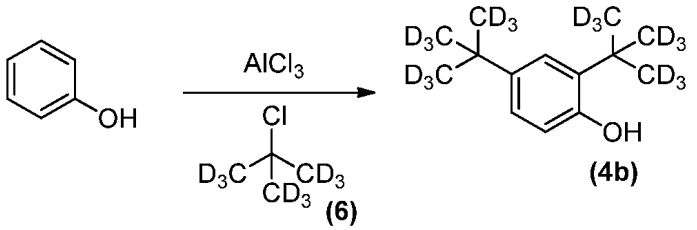
Tal como se muestra en el esquema 3, la protección de ditercbutilfenoles de tipo **4** con cloroformiato de metilo seguida por exposición a ácido nítrico da como resultado la formación de un intermedio de nitro-metilcarbonato. La posterior hidrólisis del carbonato seguida por reducción catalizada con paladio del grupo nitro produce, en última instancia, aminofenoles de tipo **B**. En el esquema 3, X' es hidrógeno o deuterio. En una realización, X', X^6 y X^7 son iguales.

Pueden prepararse intermedios deuterados de tipo **4** (esquema 3) tal como se perfila en los esquemas 4a-4d, análogamente a Sun, Y.; Tang, N. Huaxue Shiji 2004, 26, 266-268, cuyas enseñanzas completas se incorporan en el presente documento como referencia.

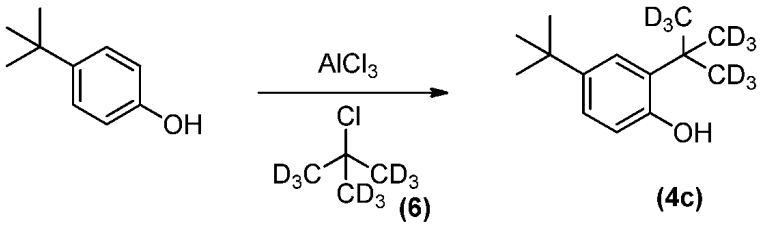
Esquema 4a



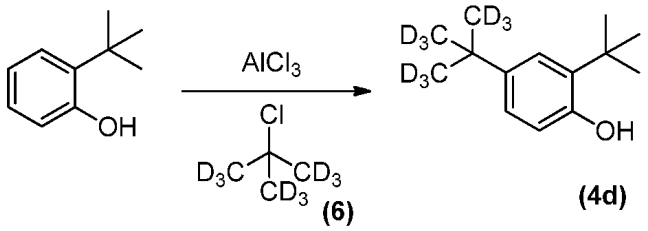
Esquema 4b:



Esquema 4c:



Esquema 4d:



Tal como se muestra en los esquemas 4a-4d, pueden prepararse ditercbutilfenoles de tipo **4** mediante alquilación de Friedel-Crafts del fenol deuterado apropiadamente (fenol, 4-*terc*-butilfenol o 2-*terc*butilfenol) con d9-*terc*butilcloruro. Las realizaciones del compuesto **(4)** que pueden obtenerse tal como se muestra en el esquema 4 son compuestos ejemplares para su uso en el esquema 3. En las realizaciones **4a, 4b, 4c** y **4d** en el esquema 4, cualquier átomo no designado como deuterio está presente a su abundancia isotópica natural. En el esquema 4, tanto el compuesto **5** como el compuesto **6** están disponibles en el mercado (isótopos CDN).

Las estrategias y compuestos específicos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en el presente documento representan variables que se definen por la presente de forma proporcional con definiciones de grupos químicos (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de compuestos en el presente documento, ya estén identificados mediante el mismo nombre de variable (es decir, R^1, R^2, R^3, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en la estructura de un compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto está dentro del conocimiento de un experto en la materia.

Procedimientos adicionales de síntesis de compuestos de fórmula I y sus precursores sintéticos, incluyendo aquellos dentro de vías no mostradas explícitamente en los esquemas en el presente documento, están dentro de los medios de químicos expertos en la materia. Las transformaciones de química sintética y metodologías de grupos protectores (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los compuestos aplicables se conocen en la técnica e incluyen, por ejemplo, los descritos en Larock R, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); Greene, TW y col., Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L y col., Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., 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 la presente invención son solamente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables.

Composiciones

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I (por ejemplo, incluyendo cualquiera de las fórmulas en el presente documento), o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; y un portador farmacéuticamente aceptable. El o los portadores son "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y, en el caso de un portador farmacéuticamente aceptable, no son perjudiciales para el receptor de los mismos en una cantidad usada en el medicamento.

Portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a, intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como albúmina de suero humano, 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 disódico,

hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas pueden mejorarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento 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 procedimiento conocido de mejora de la biodisponibilidad es el uso de una forma morfa de un compuesto de la presente invención opcionalmente formulado con un poloxámero, tal como LUTROLT™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno. Véase la patente de Estados Unidos 7.014.866; y las publicaciones de patente de Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de 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 ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en el presente documento es administrado por vía transdérmica (por ejemplo, usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, comprimidos, cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualesquiera procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (20ª ed. 2000).

Dichos procedimientos preparativos incluyen la etapa de asociar con la molécula a administrar ingredientes tales como el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniforme e íntimamente los principios activos con portadores líquidos, liposomas o portadores sólidos divididos finamente, o ambos, y a continuación, si fuera necesario, conformando el producto.

En ciertas realizaciones, el compuesto se administra por vía oral. Composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sobrecitos o comprimidos que contienen, cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; un polvo o gránulos; una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; una emulsión líquida de aceite en agua; una emulsión líquida de agua en aceite; envasadas en liposomas; o como una embolada, etc. Cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, lo que puede incrementar de forma beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

En el caso de comprimidos para uso oral, los portadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. También se añaden normalmente agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en una 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 emulsionantes y de suspensión. Si se desea, pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen pastillas para chupar que comprenden los ingredientes en una base saborizada, habitualmente sacarosa y goma arábiga o goma 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 administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación 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 multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado) que requieren solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Dichas soluciones para inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente aceptable por vía parenteral no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como un

disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite fijo blando que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicérido son útiles en la preparación de inyectables, como son aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Esas soluciones o suspensiones de aceite también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga.

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

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, Patente de EE. UU. 6.803.031, concedida a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica zonas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para aplicación tópica por vía tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con una pomada adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en un portador. Los portadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, compuesto de polioxipropileno-polioxietileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un portador. Los portadores adecuados incluyen, aunque sin limitarse a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden aplicarse por vía tópica al tubo digestivo inferior mediante formulación en supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Los parches trandérmicos por vía tópica y la administración iontoforética también están incluidos en la presente invención.

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

En otra realización, una composición de la presente invención comprende además un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse entre cualquier compuesto o agente terapéutico que se sabe que tiene o que demuestra propiedades ventajosas cuando se administra con un compuesto que tiene el mismo mecanismo de acción que VX-770.

Preferentemente, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento de diversas afecciones, incluyendo fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, xeroftalmia y enfermedad de Sjogren.

En una realización, el segundo agente terapéutico es un agente útil en el tratamiento de fibrosis quística.

En una realización, el segundo agente terapéutico es VX-809.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación independientes de un compuesto de la presente invención y uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en las que el

compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La expresión "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 es fácilmente evidente que se pretende que las formas de dosificación independientes se comercialicen y se administren juntas (en el plazo de menos de 24 horas una después de otra, 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, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en una pauta posológica adecuada, es suficiente para tratar el trastorno diana.

La interrelación de dosificaciones para animales y seres humanos (basándose en miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en el documento Freireich y col., Cancer Chemother. Rep, 1966, 50: 219. El área de superficie 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 la presente invención puede variar entre aproximadamente 0,02 y 2500 mg por tratamiento. En realizaciones más específicas, el intervalo es de aproximadamente 0,2 a 1250 mg o de aproximadamente 0,4 a 500 mg o de la forma más específica entre 2 y 250 mg por tratamiento. El tratamiento normalmente se administra de una a dos veces al día.

Las dosis eficaces también variarán, tal como es reconocido por los expertos en la materia, dependiendo de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del sujeto, el uso del excipiente, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos tales como el uso de otros agentes y el criterio del facultativo a cargo del tratamiento.

Para composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20 % y el 100 % de la dosificación utilizada normalmente en un régimen de monoterapia usando solamente ese agente. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70 % y el 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos se conocen bien en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells y col., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), referencia, cada una de las cuales, se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad.

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

Procedimientos de tratamiento

En la presente se divulga un procedimiento de potenciación de la actividad de CFTR en una célula infectada, que comprende poner en contacto dicha célula con un compuesto de fórmula I en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la presente se divulga un procedimiento de tratamiento de una enfermedad que es tratada de forma beneficiosa mediante VX-770 en un sujeto que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención. En una realización, el sujeto es un paciente que necesita dicho tratamiento. Dichas enfermedades incluyen fibrosis quística, enfisema hereditario, hemocromatosis hereditaria, deficiencias de la coagulación-fibrinolisis, tales como deficiencia de proteína C, angioedema hereditario de tipo 1, deficiencias en el procesamiento de lípidos, tales como hipercolesterolemia familiar, quilomicronemia de tipo 1, Abetalipoproteinemia, enfermedades de almacenamiento lisosómico, tales como enfermedad de células I/pseudo-Hurler, mucopolisacaridosis, Sandhof/Tay-Sachs, Crigler-Najjar de tipo II, poliendocrinopatía/hiperinsulinemia, diabetes mellitus, enanismo de Laron, deficiencia de mieloperoxidasa, hipoparatiroidismo primario, melanoma, glucanosis CDG tipo 1, enfisema hereditario, hipertiroidismo congénito, osteogénesis imperfecta, hipofibrinogenemia hereditaria, deficiencia de ACT, diabetes insípida (DI), DI neurofiseal, DI nefrogénica, síndrome de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de Perlizaeus-Merzbacher, enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick, varios trastornos neurológicos de la poliglutamina tales como Huntington, ataxia espinocerebelosa de tipo I, atrofia muscular espinal y bulbar, atrofia palidoluisiana dentatorubral, y distrofia miotónica, así como encefalopatías espongiformes, tales como enfermedad hereditaria de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Fabry, síndrome de Straussler-Scheinker, EPOC, xeroftalmia y enfermedad de Sjogren. La

invención proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. La invención también proporciona una composición farmacéutica como se define en las reivindicaciones para su uso en el tratamiento de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

El método divulgado en la presente puede usarse para tratar fibrosis quística en un sujeto tal como un paciente que lo necesita.

En otra realización, cualquiera de los procedimientos de tratamiento anteriores comprende la etapa adicional de coadministrar al sujeto que lo necesita uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede realizarse a partir de cualquier segundo agente terapéutico que se sabe que es útil para coadministración con VX-770. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular a tratar. Los ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los procedimientos de la presente divulgación son aquellos descritos anteriormente para su uso en composiciones de combinación que comprenden un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico.

En particular, las terapias de combinación de la presente divulgación incluyen coadministrar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente terapéutico a un sujeto que los necesita para el tratamiento de las siguientes afecciones (con el segundo agente terapéutico particular indicado entre paréntesis después de la indicación):

El término "coadministrado", tal como se usa en el presente documento, significa que el segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención como parte de una única forma de dosificación (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico tal como se ha descrito anteriormente) o como múltiples formas de dosificación independientes. Como alternativa, el agente adicional puede administrarse antes de, de forma consecutiva con, o después de la administración de un compuesto de la presente invención. En dicho tratamiento con terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el o los segundos agentes terapéuticos se administran mediante procedimientos convencionales. La administración de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, a un sujeto, no excluye la administración por separado de ese mismo agente terapéutico, cualquier otro segundo agente terapéutico o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro momento durante un ciclo de tratamiento.

Cantidades eficaces de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidos por los expertos en la materia y orientación para la dosificación puede encontrarse en patentes y solicitudes de patente publicadas nombradas en el presente documento, así como en Wells y col., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Edición de lujo, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está bien dentro del alcance del experto en la materia determinar el intervalo de cantidad eficaz óptimo del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención, donde un segundo agente terapéutico se administra a un sujeto, la cantidad eficaz del compuesto de la presente invención es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el segundo agente terapéutico. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el compuesto de la presente invención. De esta manera, los efectos secundarios no deseados asociados con dosis altas de cualquier agente pueden minimizarse. Otras ventajas potenciales (incluyendo sin limitación pautas posológicas mejoradas y/o coste de fármacos reducido) serán evidentes para los expertos en la materia.

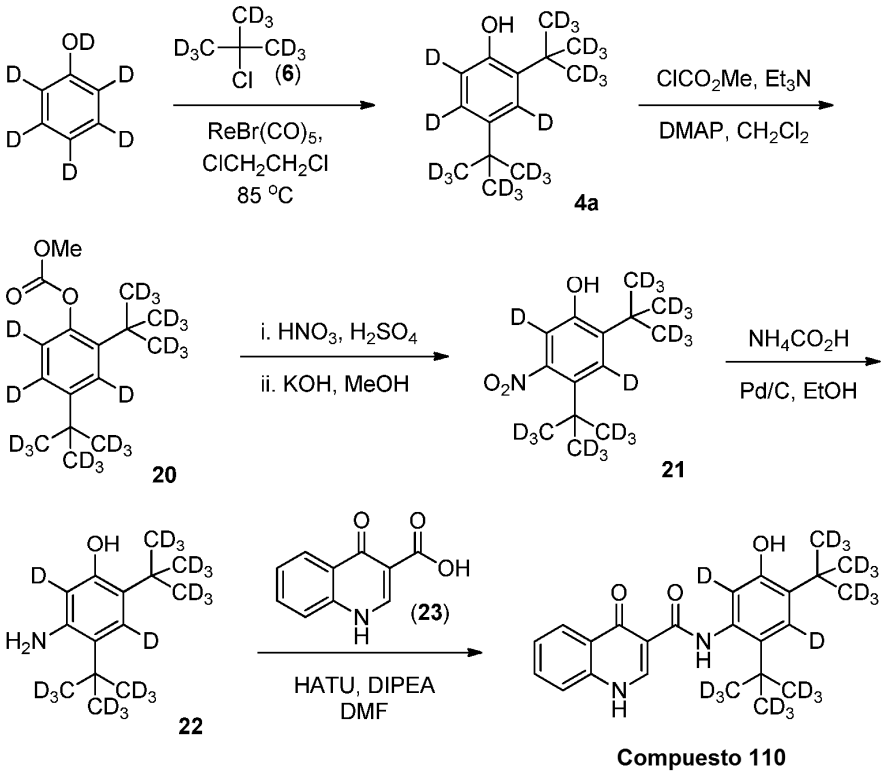
En la presente se divulga el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en solitario o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, como una única composición o como formas de dosificación independientes, para el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma descrito anteriormente. Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma del mismo descrito en el presente documento.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de N-(2,4-Di-(terc-butil-d_9)-3,6-d_2-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroguinolin-3-carboxamida (compuesto 110).

El compuesto **110** se preparó tal como se perfila en el esquema 5 a continuación.

Esquema 5. Preparación del compuesto **110**



Etapa 1. 2,4-Di-(*terc*-butil-d_9)-3,5,6-d_3-fenol **(4a)**. El intermedio **4a** se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para la síntesis para 2,4-di-*terc*-butil-3,5-d_2-fenol empleando cloruro de *terc*-butilo-d_9 en lugar de cloruro de *terc*-butilo (Kurahashi, T.; Hada, M.; Fujii, H. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 12394-12405): A una solución de fenol-d_6 (459 mg, 4,59 mmol, 99 % de átomos D, Sigma Aldrich) y cloruro de *terc*-butilo-d_9 (2,50 ml, 23,0 mmol, 98 % de átomos D, Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) en 1,2-dicloroetano (10,0 ml) se le añadió $ReBr(CO)_5$ (19,0 mg, 0,0459 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 15 horas, momento en el cual se añadieron cloruro de *terc*-butilo-d_9 (2,50 ml, 23,0 mmol, 98 % de átomos D, Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) y $ReBr(CO)_5$ (19,0 mg, 0,0459 mmol) adicionales. La agitación continuó a 85 °C durante 2 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 30 % de CH_2Cl_2/heptanos) para dar **4a** (0,789 g, 76 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro. MS (ESI) 228,1 [(M+H)+].

Etapa 2. Carbonato de 2,4-si-(*terc*-butil-d_9)-3,5,6-d_3-fenilmetilo (**20**). A una solución de **4a** (2,72 g, 12,0 mmol), trietilamina (3,33 ml, 23,9 mmol) y *N,N*-dimetilaminopiridina (73,0 mg, 0,598 mmol) en CH_2Cl_2 (30,0 ml) a 0 °C se le añadió cloroformiato de metilo (1,38 ml, 17,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, a continuación se diluyó con un 10 % de acetato de etilo/heptanos y se filtró a través de un tapón de sílice. El tapón de sílice se aclaró a continuación con un 10 % adicional de acetato de etilo/heptanos. El filtrado se combinó, y se concentró al vacío para proporcionar 20 (2,40 g, 70 % de rendimiento) como un aceite de color amarillo claro que se transfirió sin purificación.

Etapa 3. 2,4-Di-(terc-butil-d_9-)3,6-d_2-5-nitrofenol (**21**). A una solución de **20** (2,40 g, 8,41 mmol) en ácido sulfúrico (1,00 ml) a 0 °C se le añadió una mezcla 1:1 de ácido sulfúrico y ácido nítrico (2,00 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se añadió lentamente a agua con hielo con agitación vigorosa. La suspensión semilíquida resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para dar un aceite de color ámbar que contenía una mezcla de regioisómeros. Este aceite impuro se recogió a continuación en MeOH (50 ml) y se añadió KOH (1,54 g, 27,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, a continuación se acidificó a pH = 2 con HCl concentrado. La solución resultante se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. El residuo se purificó a continuación mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-5 % de acetato de etilo/heptanos) para dar **21** (526 mg, 23 %) como un sólido de color amarillo claro. MS (ESI) 270,3 [$(M-H)^-$].

Etapa 4. 5-Amino-2,4-di-(terc-butil-d_9)-3,6-d_2-fenol (**22**). Una solución de **21** (526 mg, 1,94 mmol) y formiato

de amonio (489 mg, 7,75 mmol) en etanol (25,0 ml) se calentó al punto de reflujo. En este momento, se añadió un 10 % de Pd/C (250 mg, 50 % húmedo) en pequeñas porciones y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se diluyó con THF, se filtró a través de Celite® y se concentró al vacío para dar **22** (473 mg, 100 %) como un sólido de color tostado. MS (ESI) 242,4 [$(M+H)^+$].

Etapa 5. N-(2,4-Di-(terc-butil-d_9-)3,6-d_2-5-hidroxifenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxamida (compuesto 110). A una solución de **22** (250 mg, 1,04 mmol), ácido 4-oxo-1,4-dihidroquinolin-3-carboxílico (**23**, adquirido de Matrix Scientific, 98,0 mg, 0,518 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (181 μl, 1,04 mmol) en DMF (5,00 ml) se le añadió HATU (197 mg, 0,518 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se diluyó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos concentrados se lavaron con agua (3 x 20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2, 0-70 % de acetato de etilo/heptanos) para dar el compuesto **110** (77,0 mg, 36 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. RMN de ^1H (d_6-DMSO, 400 MHz): δ 12,87 (s ancho, 1H), 11,80 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,32 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 7,81 (t, J= 7,9 Hz, 1H), 7,76 (t, J= 8,2 Hz, 1H), 7,51 (t, J= 7,4 Hz, 1H), 7,10 (s, 0,2H)*; MS (ESI) 413,5 [$(M+H)^+$], *La señal de RMN de ^1H NMR a 7,10 ppm indica aproximadamente el 80 % de incorporación de deuterio en una de las dos posiciones de arilo deuterado. La ausencia de señales a 7,20 ppm y 1,37 ppm indica niveles elevados de incorporación (>95 %) en las posiciones deuteradas restantes.

Ejemplo 2. Evaluación de la estabilidad metabólica - Supersomes ™ de CYP3A4 humana

Ensayo SUPERSOMES™. Se prepararon soluciones madre 7,5 mM de compuestos de ensayo, compuesto **110** e ivacaftor, en DMSO. Las soluciones madre 7,5 mM se diluyeron a 50 mM en acetonitrilo (ACN). Supersomes™ de CYP3A4 humana (1000 pmol/ml, adquiridos de BD Gentest™ Products and Services) se diluyeron a 62,5 pmol/ml en tampón fosfato potásico 0,1 M, pH 7,4, que contenía MgCl2 3 mM. Los supersomes diluidos se añadieron a pocillos de una placa de polipropileno de 96 pocillos por triplicado. Una parte alícuota de 10 ml del compuesto de ensayo 50 mM se añadió a los supersomes y la mezcla se precalentó durante 10 minutos. Las reacciones se iniciaron mediante adición de solución de NADPH precalentada. El volumen de reacción final fue 0,5 ml y contenía 50 pmol/ml de supersomes™ de CYP3A4, compuesto de ensayo 1,0 mM y NADPH 2 mM en tampón fosfato potásico 0,1 M, pH 7,4, y $MgCl_2$ 3 mM. Las mezclas de reacción se incubaron a 37 °C, y se retiraron partes alícuotas de 50 ml a los 0, 5, 10, 20 y 30 minutos y se añadieron a placas de 96 pocillos que contenían 50 ml de ACN enfriado con hielo con patrón interno para detener las reacciones. Las placas se almacenaron a 4 °C durante 20 minutos después de los cuales se añadieron 100 ml de agua a los pocillos de la placa antes del centrifugado para sedimentar proteínas precipitadas. Los sobrenadantes se transfirieron a otra placa de 96 pocillos y se analizaron en busca de cantidades de compuesto original restante mediante LC-MS/MS usando un espectrómetro de masas API 4000 de Applied Bio-systems.

Análisis de datos: las semividas *in vitro* (valores de $t_{1/2}$) para los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las pendientes de la regresión lineal de la relación LN(% de compuesto original restante) frente a tiempo de incubación:

$t_{1/2}$ *in vitro* = 0,693/k, donde k = -[pendiente de la regresión lineal de % de compuesto original restante (ln) frente a tiempo de incubación]

La figura 1 muestra un gráfico del porcentaje de compuesto original restante a lo largo del tiempo para compuesto 110 y para ivacaftor en SUPERSOMES™ específicos de P450 del citocromo humano. Los valores de t1/2, y el aumento porcentual (%Δ) en t1/2 promedio, se muestran en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Resultados de SUPERSOMES™ específicos de P450 del citocromo humano *in vitro*

	$t_{1/2}$ (min)			
Compuesto	**Experimento 1**	**Experimento 2**	**Experimento 3**	**Media ±SD %Δ**
Ivacaftor	5,2	6,0	5,8	5,7 ± 0,4
Compuesto **110**	9,9	7,9	8,7	8,8 ± 0,8 **55 %**

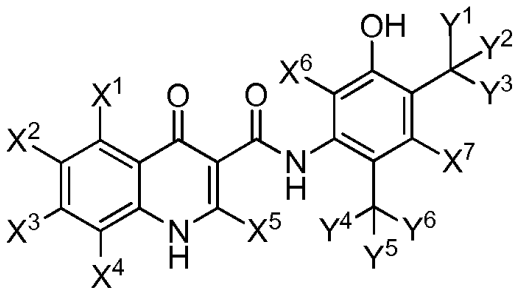
La tabla 4 muestra que el compuesto **110** tiene una semivida un 55 % más prolongada en el ensayo que el ivacaftor.

La materia de la invención se expone en las reivindicaciones siguientes.

122	H	H	H	H	H	H	D	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3

REIVINDICACIONES

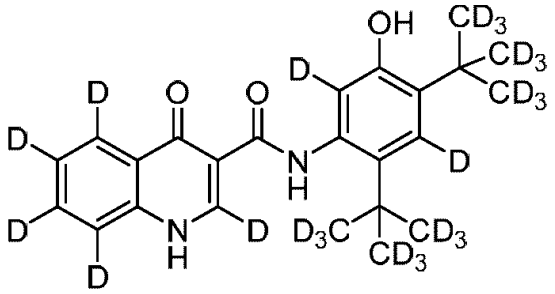
1. Una composición farmacéutica adecuada para administración oral que comprende un compuesto de fórmula I:



Fórmula I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que

cada uno de X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6 y X^7 es independientemente hidrógeno o deuterio;
Y^1, Y^2 e Y^3 son CD_3;
cada uno de Y^4, Y^5 e Y^6 es independientemente CH_3 o CD_3; en el que el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado es por lo menos 6000; y en el que cualquier átomo no designado como deuterio está presente a su abundancia isotópica natural, siempre que el compuesto de fórmula I no sea el compuesto 100:



Compuesto 100

y un portador farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en donde la forma de dosificación unitaria es un comprimido.

4. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende además un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de fibrosis quística o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

5. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que X^1, X^2, X^3 y X^4 del compuesto de Fórmula I son iguales.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que Y^4, Y^5 e Y^6 del compuesto de Fórmula I son iguales.

7. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que X^5 del compuesto de Fórmula I es hidrógeno.

8. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, en la que Y^4, Y^5 e Y^6 del compuesto de Fórmula I son CH_3.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en donde la composición farmacéutica es adecuada para administración oral.

10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado del compuesto de Fórmula I es por lo menos 6333,3 o por lo menos 6466.7.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula I es uno cualquiera de los compuestos de la tabla siguiente,

Comp Nº	**X^1**	**X^2**	**X^3**	**X^4**	**X^5**	**X^6**	**X^7**	**Y^1**	**Y^2**	**Y^3**	**Y^4**	**Y^5**	**Y^6**
101	H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
102	H	H	H	H	D	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3
105	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3	CD_3
106	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 o la reivindicación 10, en la que el compuesto de fórmula I es el compuesto de la tabla siguiente,

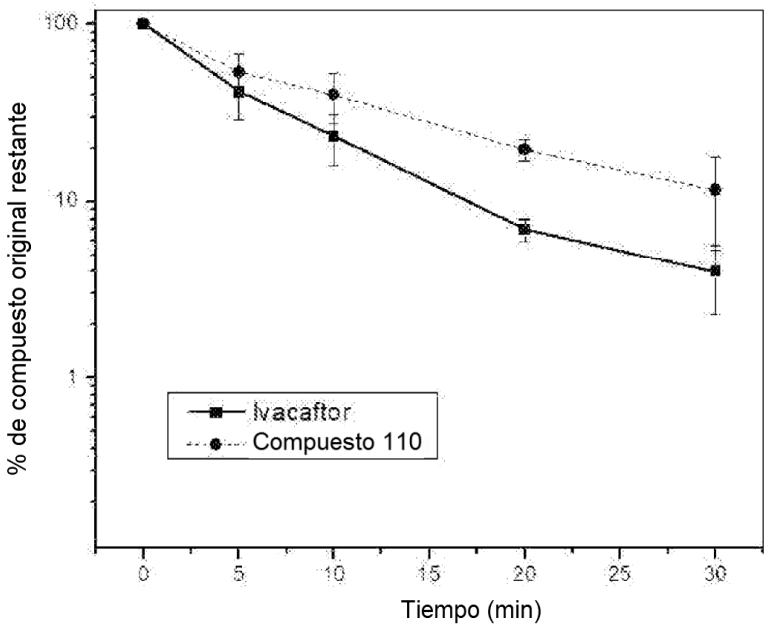
Comp Nº	**X^1**	**X^2**	**X^3**	**X^4**	**X^5**	**X^6**	**X^7**	**Y^1**	**Y^2**	**Y^3**	**Y^4**	**Y^5**	**Y^6**
106	H	H	H	H	H	H	H	CD_3	CD_3	CD_3	CH_3	CH_3	CH_3

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística.

14. Una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

FIGURA 1


100
10
1
% de compuesto original restante
Ivacaftor
Compuesto 110
0
5
10
15
20
25
30
Tiempo (min)