

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 540**

51 Int. Cl.:

C07C 69/67	(2006.01)
C07C 59/01	(2006.01)
A61K 31/19	(2006.01)
A61K 31/22	(2006.01)
A61K 31/225	(2006.01)
C07B 59/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.02.2012 PCT/US2012/024974**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2012 WO12112492**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.02.2012 E 12704646 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2675771**

54 Título: **Análogos deuterados de ácido 4-hidroxi-butírico**

30 Prioridad:

14.02.2011 US 201161442451 P
10.05.2011 US 201161484296 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2021

73 Titular/es:

CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
65 Hayden Avenue, Suite 3000N
Lexington, MA 02421, US

72 Inventor/es:

TUNG, ROGER, D.;
MORGAN, ADAM y
SILVERMAN, I., ROBERT

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 804 540 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

Análogos deuterados de ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico

Antecedentes de la invención

5 El ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico es un agente hipnótico bien conocido. Aunque su mecanismo de acción es poco conocido, el 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutirato se ha caracterizado por inhibir los reflejos polisinápticos mientras retiene los reflejos monosinápticos. Por lo general, induce el sueño mientras mantiene una buena respiración (Basil, B. y otros, Br J Pharmacol Chemother, 1964, 22:318, aumenta el sueño delta (etapa 3 y etapa 4) y disminuye la luz o la etapa 1 del sueño (Scrima, L. y otros, Sleep, 1990, 13:479; Pardi, D. y Black, J., CNS Drugs, 2006, 20:993).

10 La sal de sodio del ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico, conocida genéricamente como oxibato de sodio y comercializada como Xyrem®, está aprobada para el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva y la cataplejía en pacientes con narcolepsia. Se informa que es eficaz para aliviar el dolor y mejorar la función en pacientes con síndrome de fibromialgia (Scharf, MB y otros, J Rheumatol, 2003, 30:1070; Russell, IJ y otros, Arthritis Rheum 2009, 60:299). También se ha informado que el oxibato de sodio es efectivo para aliviar la somnolencia diurna excesiva y la fatiga en pacientes con enfermedad de Parkinson, mejorar el mioclonos y el temblor esencial y reducir la discinesia tardía y el trastorno bipolar (Ondo, WG y otros, Arch Neurol, 2008, 65:1337; Frucht, SJ y otros, Neurology, 2005, 65:1967; Berner, JE, J Clin Psychiatry, 2008, 69:862). El oxibato de sodio se encuentra o ha estado en ensayos clínicos para el tratamiento de la fibromialgia, la enfermedad de Parkinson, el síndrome de apnea obstructiva del sueño, el insomnio asociado con la esquizofrenia, los trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño (insomnio crónico), el síndrome de fatiga crónica, temblor esencial, hemiplejía, abuso de sedantes e hiperfagia bulímica (ver <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=sodium+oxybate>).

15 La vida media muy corta del oxibato de sodio en humanos (0,5 – 1 hora) es una limitación importante en su uso. El programa de dosificación recomendado para el ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico es dos veces por noche, primero al ingresar a la cama y nuevamente de 2,5 a 4 horas más tarde (ver, por ejemplo, la etiqueta del producto de la FDA con fecha 13/11/2006 para NDA núm. 021196). Este horario puede ser bastante inconveniente para el paciente. En consecuencia, a pesar de los efectos convenientes y beneficiosos del ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico, existe una necesidad continua de nuevos compuestos para tratar las enfermedades y afecciones mencionadas anteriormente.

20 El documento WO 2010/124046 divulga derivados especificados de ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico y profármacos del mismo.

25 Sabucedo y otros (J.Sep. Sci. 2004, 27, 703–709) divulgan la sal de sodio del ácido 4-hidroxi-2,2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico como patrón interno.

Resumen de la invención

30 La presente invención se refiere a derivados novedosos de ácido 4-hidroxi-2,3,3,4,4-hexadeuterobutírico y profármacos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables de los anteriores. La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención y el uso de tales composiciones en procedimientos para inhibir selectivamente los reflejos polisinápticos sin afectar significativamente los reflejos monosinápticos y tratar la narcolepsia, la fibromialgia y otros trastornos y afecciones que se tratan de manera beneficiosa mejorando el sueño nocturno o administrando oxibato de sodio.

Descripción detallada

35 El término "tratar" tal como se usa en la presente memoria significa disminuir, suprimir, atenuar, minimizar, detener o estabilizar el desarrollo o progresión de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad o trastorno delineado en la presente memoria), aminorar la gravedad de la enfermedad o mejorar los síntomas asociados con la enfermedad.

"Enfermedad" significa cualquier afección o trastorno que perjudique o interfiera con la función normal de la célula, tejido u órgano.

40 Se reconocerá que se produce cierta variación de la abundancia isotópica natural en un compuesto sintetizado en dependencia del origen de los materiales químicos usados en la síntesis. Por lo tanto, una preparación de oxibato de sodio contendrá inherentemente pequeñas cantidades de isotopólogos deuterados. A pesar de esta variación, la concentración de isótopos estables de hidrógeno y carbono abundantes naturalmente es pequeña e inmaterial en comparación con el grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Ver, por ejemplo, Wada, E y otros, Seikagaku, 1994, 66:15; Gannes, L Z y otros, Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

50 En los compuestos de la presente invención, cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular está destinado a representar cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, 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 de cualquier

otra manera, cuando una posición se designa específicamente como "D" o "deuterio", se entiende que la posición tiene deuterio en una abundancia que es al menos 3.340 veces mayor que la abundancia natural de deuterio, que es de 0,015 %, (es decir, al menos 50,1 % de incorporación de deuterio).

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

10 En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3.500 (52,5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4.000 (60 % de incorporación de deuterio), al menos 4.500 (67,5 % de incorporación de deuterio), al menos 5.000 (75 % de incorporación de deuterio), al menos 5.500 (82,5 % de incorporación de deuterio), al menos 6.000 (90 % de incorporación de deuterio), al menos 6.333,3 (95 % de incorporación de deuterio), al menos 6.466,7 (97 % de incorporación de deuterio), al menos 6.533 (98 % de incorporación de deuterio), al menos 6.600 (99 % de incorporación de deuterio), o al menos 6.633,3 (99,5 % de incorporación de deuterio).

15 El término "isotópologo" se refiere a una especie que difiere de un compuesto específico de la presente invención sólo en la composición isotópica del mismo.

20 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 existir variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas. De este modo, será evidente para los expertos en la técnica que un compuesto representado por una estructura química particular que contiene los átomos de deuterio indicados, contendrá también cantidades menores de isotópologos que tienen átomos de hidrógeno en una o más de las posiciones designadas de deuterio en esa estructura. La cantidad relativa de tales isotópologos en un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen la pureza isotópica de los reactivos deuterados utilizados para preparar el compuesto y la eficiencia de incorporación de deuterio en las diversas etapas de síntesis usadas para preparar el compuesto. Sin embargo, como se expuso anteriormente, la cantidad relativa de tales isotópologos *en total* será menor que el 49,9 % del compuesto. En otras realizaciones, la cantidad relativa de tales isotópologos *en total* será inferior a 47,5 %, inferior a 40 %, inferior a 32,5 %, inferior a 25 %, inferior a 17,5 %, inferior a 10 %, inferior a 5 %, inferior a 3 %, inferior a 1 %, o inferior a 0,5 % del compuesto.

La invención proporciona, además, sales de los compuestos de la invención.

30 Se forma una sal de un compuesto de la presente invención entre un ácido y un grupo básico del compuesto, como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

35 La expresión "farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, se refiere a un componente que está, dentro del alcance del criterio médico, adecuado para su uso en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica y similares, y son proporcionales con una relación 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 de la sal tras la administración a un receptor.

40 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 para-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido bitárrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido besílico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido fórmico, ácido glutámico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido láctico, ácido oxálico, ácido para-bromofenil sulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico y ácido acético, así como también ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por lo tanto, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caprato, heptanoato, propionato, 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 aquellas formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico, y especialmente aquellas formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

55 La sal farmacéuticamente aceptable también puede ser una sal de un compuesto de la presente invención que tiene un grupo funcional ácido, tal como un grupo funcional de ácido carboxílico y una base. Las bases ejemplares incluyen, pero no se limitan a, hidróxido de metales alcalinos que incluyen sodio, potasio y litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como calcio y magnesio; hidróxidos de otros metales, como aluminio y zinc; amoniaco,

aminas orgánicas tales como mono-, di- o tri-alquilaminas no sustituidas o sustituidas con hidroxilo, dicitclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metilo, N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono-, bis- o tris-(2-OH-(C₁-C₆)-alquilamina), tales como N, N-dimetil-N-(2-hidroxietyl)amina o tri-(2-hidroxietyl)amina; N-metil-D-glucamina; morfolina; tiomorfolina; piperidina; pirrolidina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

- 5 Los compuestos de la presente invención pueden contener un átomo de carbono asimétrico, por ejemplo, como resultado de la sustitución de deuterio o de cualquier otra manera. Como tal, los compuestos de la presente invención pueden existir como enantiómeros individuales, o mezclas de los dos enantiómeros. En consecuencia, un compuesto de la presente invención puede existir como una mezcla racémica o una mezcla escalar, o como estereoisómeros respectivos individuales que están sustancialmente libres de otro estereoisómero posible. El término "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" como se usa en la presente memoria significa menos de 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos de 10 % de otros estereoisómeros, con mayor preferencia menos de 5 % de otros estereoisómeros y con la máxima preferencia menos de 2 % o menos de "X" % de otros estereoisómeros (en los que X es un número entre 0 y 100, incluso) están presentes. Los métodos para obtener o sintetizar un enantiómero individual para un compuesto dado se conocen en la técnica y pueden aplicarse en la medida de lo posible a los compuestos finales o al material de partida o intermediarios.

A menos que se indique de otra forma cuando un compuesto divulgado se nombra o representa por una estructura sin especificar la estereoquímica y tiene uno o más centros quirales, se entiende que representa a todos los posibles estereoisómeros del compuesto.

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

- 25 "D" y "d" ambos se refieren al deuterio. A menos que se indique de otra forma, "estereoisómero" se refiere a ambos enantiómeros y diastereómeros.

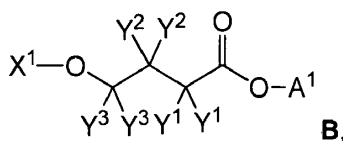
El término "sustituido opcionalmente con deuterio" significa que uno o más átomos de hidrógeno en el resto referenciada pueden reemplazarse con un número correspondiente de átomos de deuterio.

- 30 El término "alcoialquilo C₂₋₁₀" se refiere al resto de la fórmula -(CH₂)_a-O-(CH₂)_b, en la que cada uno de a y b es un número entero entre 1 y 9; y la suma de a + b es un número entero entre 2 y 10.

A lo largo de esta memoria descriptiva, se puede hacer referencia a una variable en general (por ejemplo, "cada R") o se puede hacer referencia a ella específicamente (por ejemplo, R¹, R², R³, etc.). A menos que se indique lo contrario, cuando se hace referencia a una variable en general, se pretende que incluya todas las realizaciones específicas de esa variable particular.

35 **Compuestos terapéuticos**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula **B**:



40

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

A¹ es hidrógeno, deuterio, -CH₂-C(O)OR² o -CH(R¹)-C(O)OR²;

R¹ es alquilo C₁₋₆, alcoialquilo C₂₋₁₀, fenilo, -(alquilo C₁₋₃)-(cicloalquilo C₃₋₆) o cicloalquilo C₃₋₆, en la que R¹ está opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fenilo u -O-(CH₂CH₂O)_n-CH₃, en la que n es 1, 2 o 3;

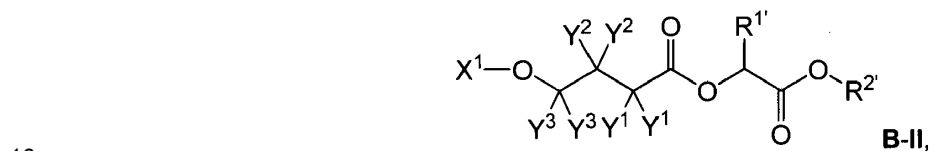
- 45 R² es hidrógeno; deuterio; alquilo -C₁₋₄ opcionalmente sustituido con fenilo; -(cicloalquilo C₃₋₆) opcionalmente sustituido con fenilo o metilo; -CH₂-(cicloalquilo C₃₋₆) en la que el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con fenilo; fenilo; o bifenilo;

- 50 X¹ es hidrógeno, deuterio, -C(O)-indanilo, -C(O)-indenilo, -C(O)-tetrahidronaftilo, alquilo -C(O)-C₁₋₆, alqueno -C(O)-C₁₋₆, alquinilo -C(O)-C₁₋₆, alquilo -C(O)-C₁₋₃ opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃₋₆, o cicloalquilo -C(O)-C₃₋₆ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₆, fenilo o naftilo; y

cada Y se selecciona independientemente del hidrógeno y el deuterio.

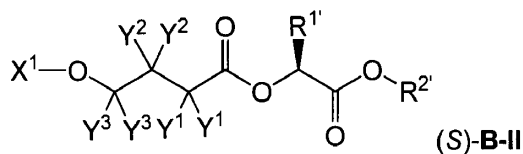
5 En la fórmula **B**, cada Y se selecciona independientemente del hidrógeno y el deuterio; en la que cada Y¹ es lo mismo, cada Y² es lo mismo y cada Y³ es lo mismo, en la que al menos un par de Y son deuterio; en la que cada Y³ es deuterio, siempre que: cuando X¹ sea hidrógeno o deuterio, cada Y² es deuterio y cada Y³ es deuterio, entonces A¹ no es hidrógeno ni deuterio. El resto de las variables son como se definen en el párrafo 25.

En una realización de la Fórmula **B**, A¹ es -CH(R¹)-C(O)O², el compuesto que tiene la estructura de Fórmula **B-II**:

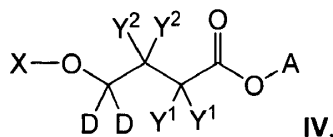


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que X¹, Y, R¹ y R² son como se describe anteriormente para la Fórmula **B**.

15 En compuestos de fórmula **B-II**, el átomo de carbono que lleva R¹ tiene un centro quiral. En una realización, el compuesto de Fórmula **B-II** tiene la configuración (S) en ese centro quiral como se muestra en la Fórmula (S)-**B-II** abajo.



20 En otra realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula **IV**:



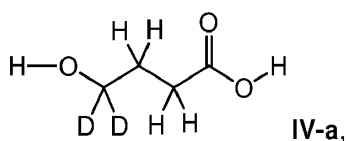
25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada una de las variables son como se define en la Reivindicación 1.

En una realización, el compuesto es un compuesto de Fórmula **IV'**

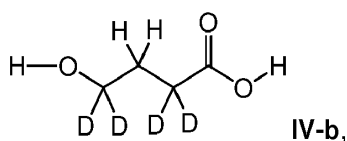


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada una de las variables son como se define en la Reivindicación 1.

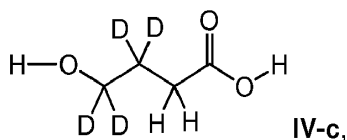
35 Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula **IV'** que incluyen lo siguiente:



40

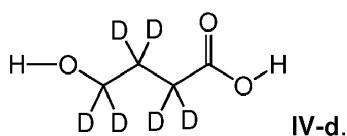


5



y

10



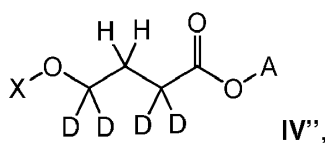
o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de IV-a, IV-b, IV-c o IV-d.

15 Bajo ciertas condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV' pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" de al menos 75 % aproximadamente. En otras condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV' pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" mayor que aproximadamente 95 %.

20 Bajo ciertas condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV-a, IV-b, IV-c, y IV-d pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" de al menos 75 % aproximadamente. En otras condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV-a, IV-b, IV-c, y IV-d pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" mayor que 95 % aproximadamente.

En las condiciones sintéticas divulgadas en la presente memoria, el Compuesto de Fórmula IV-b se ha preparado con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" de al menos 95 % aproximadamente.

25 En una realización de la Fórmula IV, el compuesto es un compuesto de Fórmula IV'':



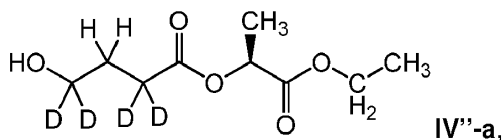
30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en la que A es $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{O}^2$ o $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})\text{O}^2$;

R¹ es alquilo $-\text{C}_{1-6}$; y

R² es alquilo $-\text{C}_{1-4}$; y

X es hidrógeno, deuterio o alquilo $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$.

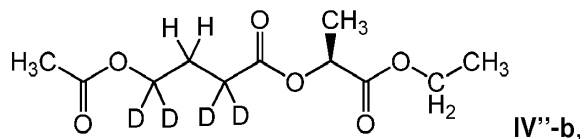
35 En una realización de la Fórmula IV'', el compuesto es un compuesto de Fórmula IV''-a:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la Fórmula IV'', el compuesto es un compuesto de Fórmula IV''-b:

5



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

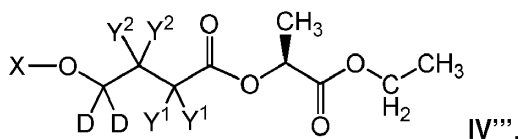
Bajo ciertas condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV'' pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" aproximadamente de al menos 75 %. En otras condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV' pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" mayor que aproximadamente 95 %.

15

Bajo ciertas condiciones sintéticas, los Compuestos de Fórmula IV''-a y IV''-b pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" aproximadamente de al menos 75 %. En otras condiciones sintéticas, los Compuestos de las Fórmulas IV''-a y IV''-b pueden prepararse con una abundancia isotópica en cada posición indicada como "D" aproximadamente mayor que 95 %.

En una realización de la Fórmula IV, el compuesto es un compuesto de Fórmula IV''''

20

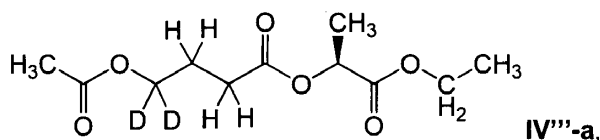


en la que X es hidrógeno, deuterio o alquilo -C(O)-C₁₋₆.

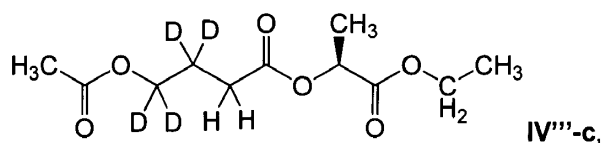
En una realización, X es alquilo -C(O)-C₁₋₆.

Ejemplos específicos de compuestos de Fórmula IV'''' Incluyen lo siguiente:

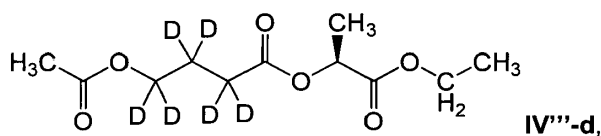
25



30



y



35

o una sal farmacéuticamente aceptable de uno de los anteriores.

En otra realización más, la invención proporciona un compuesto seleccionado de uno cualquiera de HO-CD₂-CH₂-CH₂-C(O)-O⁻Na⁺, HO-CD₂-CH₂-CD₂-C(O)-O⁻Na⁺, HO-CD₂-CD₂-CH₂-C(O)-O⁻Na⁺ y HO-CD₂-CD₂-CD₂-C(O)-O⁻Na⁺. En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende tal compuesto.

40

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

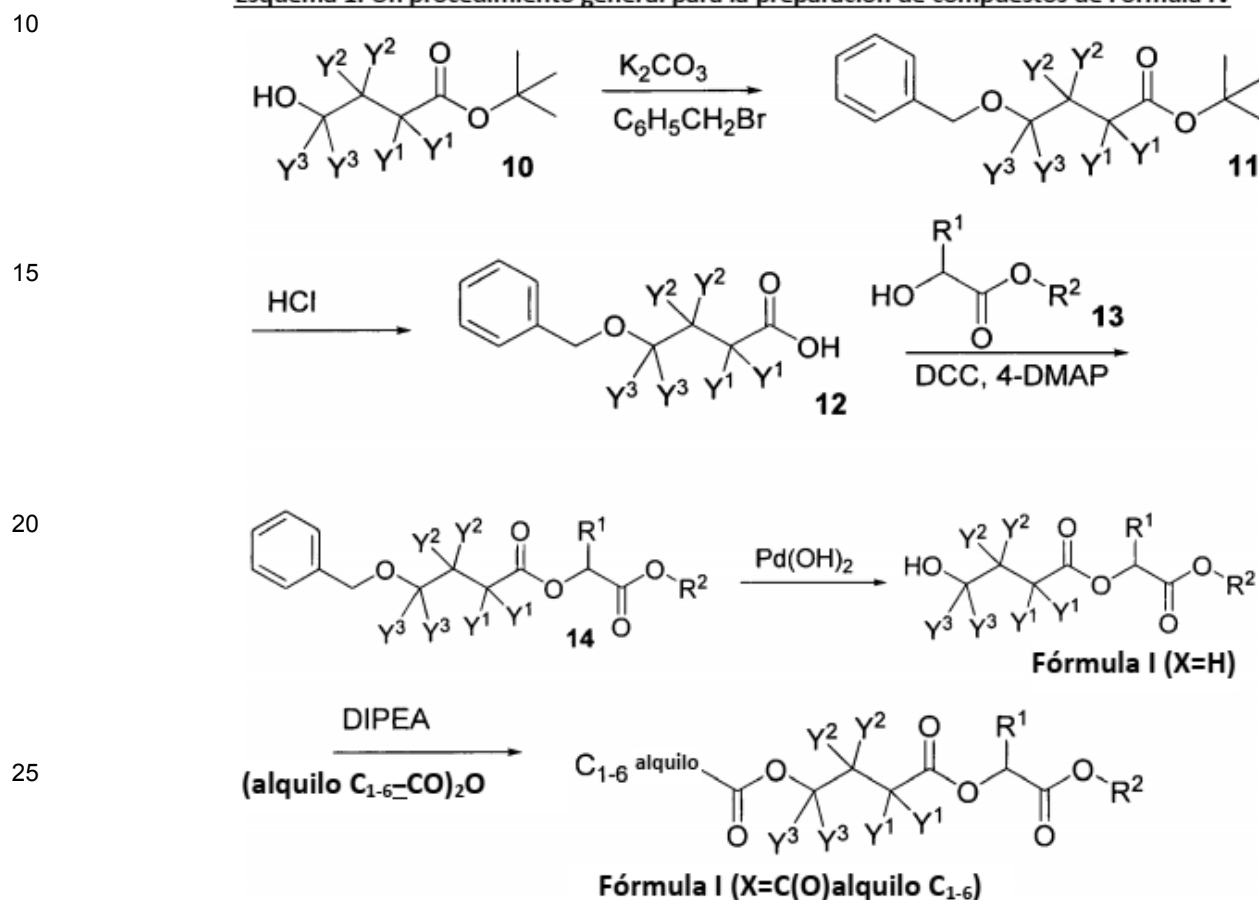
Dichos procedimientos pueden llevarse a cabo mediante el uso de los correspondientes reactivos deuterados y, opcionalmente, otros isótopos y/o intermediarios que contienen los isótopos para sintetizar los compuestos descritos en la presente memoria, o invocando protocolos sintéticos de norma, conocidos en la técnica, para introducir átomos isotópicos en una estructura química.

5 Síntesis ejemplar

Un procedimiento conveniente para sintetizar compuestos de Fórmula IV se representa en el Esquema 1.

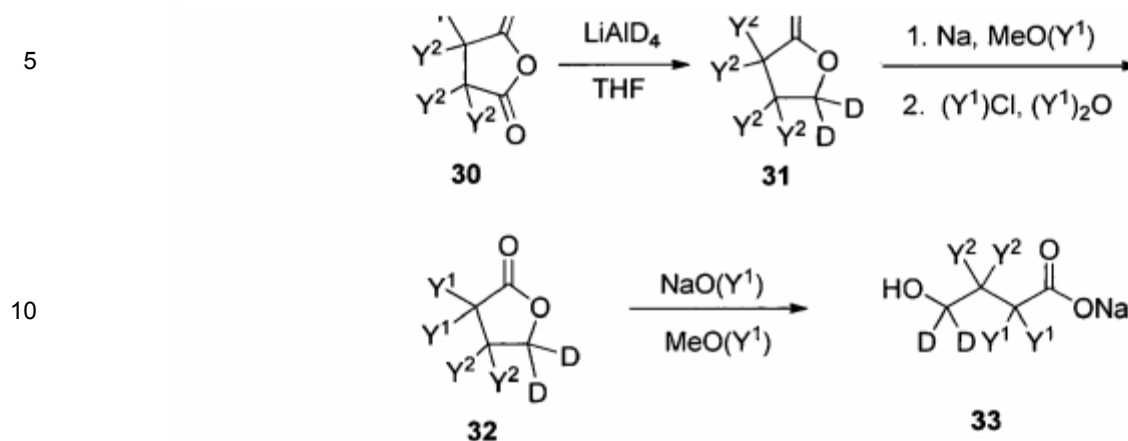
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse fácilmente por medios conocidos en la técnica de síntesis orgánica.

Esquema 1. Un procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula IV



El Esquema 1 muestra un procedimiento general para preparar compuestos de Fórmula IV. La alquilación del grupo alcohol de un éster terc-butílico adecuadamente deuterado de ácido 4-hidroxi-4-(deuterio)butírico **10** se logra por medios conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de bromuro de bencilo como agente alquilante con carbonato de potasio como base, en un disolvente aprótico para producir el éster bencilo **11**. La eliminación acidolítica del grupo terc-butilo, por ejemplo, mediante el uso de un exceso de cloruro de hidrógeno anhidro disuelto en un disolvente inerte, produce el ácido correspondiente **12**. La esterificación del ácido resultante **12** con un éster apropiado **13** mediante el uso de dicitohexilcarbodiimida ("DCC") con 4-dimetilaminapiridina catalítica ("4-DMAP") produce el diéster correspondiente **14**. El grupo bencilo se elimina entonces por hidrogenación catalítica mediante el uso de hidróxido de paladio como catalizador para producir un compuesto de Fórmula IV, en la que X es hidrógeno. La acetilación de este compuesto de Fórmula IV mediante el uso de un anhídrido y una base de amina terciaria tal como diisopropiletamina ("DIPEA") produce un compuesto de Fórmula IV, en la que X es alquilo -C(O)-C₁₋₆.

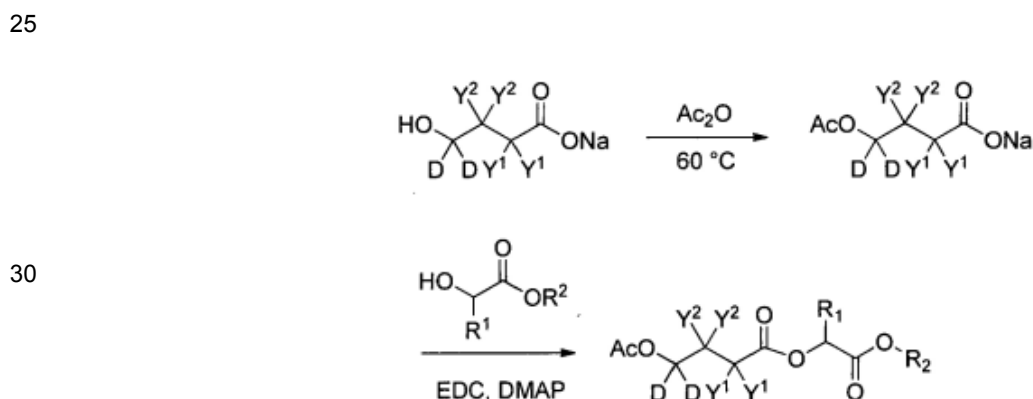
Esquema 4. Procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula IV' o sales de los mismos.



15 Como se muestra en el Esquema 4, el tratamiento de un anhídrido succínico adecuadamente deuterado (**30**) con deuteruro de litio y aluminio de forma análoga a Keay, B. A., y otros, J. Org. Chem. 2007, 72, 7253–7259, seguido de la apertura e intercambio de la gamma–dideuterolactona tras el tratamiento con sodio en metanol o metanol deuterado, y la re–lactonización con un ácido o ácido deuterado como el HCl en H₂O o DCl en D₂O, proporciona una lactona adecuadamente deuterada (**31**). La abertura del anillo para proporcionar la sal de sodio de un compuesto de fórmula IV' se logra mediante el tratamiento con hidróxido de sodio o deuteróxido y metanol, adecuadamente deuterado, de manera análoga a Goto, G. y otros, Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422–4431

20 Los compuestos de Fórmula IV'' en la que A es –CH₂–C(O)OR² o –CH(R¹)–C(O)OR² y X es –C(O)–C_{1–6}, el alquilo puede prepararse a partir de compuestos de Fórmula IV' como se muestra abajo:

Esquema 5. Procedimiento para la preparación de compuestos de Fórmula IV'' en la que A es –CH₂–C(O)OR² o –CH(R¹)–C(O)OR² y X es –C(O)–alquilo C_{1–6}.



35 Como se muestra en el Esquema 5, el tratamiento de la sal de sodio de un compuesto de fórmula IV' con anhídrido acético de una manera análoga a Goto, G. y otros. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 4422–4431 proporciona una sal de sodio acetilada que se trata con un α–hidroxi éster de forma análoga a Bettolo, R. M. y otros, Helv. Chim. Acta 2005, 88, 154–159 para proporcionar un compuesto de fórmula IV''. Como apreciará fácilmente un experto en la técnica, cualquier hidruro adecuado u otra fuente de –C(O)–alquilo C_{1–6} puede usarse en lugar del anhídrido acético en la primera etapa, y/o un éster de fórmula HO–CH₂–C(O)OR² puede usarse en la segunda etapa en lugar del éster alfa–hidroxi mostrado en el Esquema 5.

40 Mediante procedimientos similares a los Esquemas 4 y 5, también se pueden obtener compuestos de fórmula IV, que incluye a IV''.

Las aproximaciones específicas y compuestos mostrados anteriormente no pretenden ser limitantes. Las estructuras químicas en los esquemas en la presente memoria representan variables que son por este medio definidas proporcionalmente con las definiciones del grupo químico (pociones, átomos, etc.) de la posición correspondiente en la fórmula del compuesto en la presente memoria, si se identifica por el mismo nombre de la variable (es decir, R¹, R², R³, etc.) o no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de un compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto forma parte del conocimiento de un experto en la técnica.

Los procedimientos análogos a los mostrados en el Esquema 1, para compuestos de Fórmula **IV**, pueden usarse para sintetizar compuestos de Fórmula **B**.

Las transformaciones químicas sintéticas y las metodologías del grupo protector (protección y desprotección) útiles para 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 otros, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ra Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L y otros, *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 las ediciones posteriores de los mismos.

Las combinaciones de sustituyentes y variables previstas por la presente invención son sólo aquellas que resultan en la formación de compuestos estables.

Composiciones

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas libres de pirógenos que comprenden una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmulas **IV** (que incluye a **IV'**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c** y **IV-d**, **IV''**, **IV''-a**, **IV''-b**, **IV'''**, **IV'''-a**, **IV'''-c** y **IV'''-d** en la presente memoria) o Fórmula **B**, **B-II**, (S)-**B-II** o **B-III**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El(los) vehículo(s) es(son) "aceptable(s)" en el sentido de ser compatible(s) con los otros ingredientes de la formulación y en el caso de un vehículo farmacéuticamente aceptable, no perjudicial para el receptor del mismo en una cantidad utilizada en el medicamento.

Los vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención, incluyen, pero no se limitan a intercambiadores de iones, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tal como la albúmina sérica humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, fosfato de hidrógeno disódico, fosfato de hidrógeno y potasio, cloruro de sodio, sales de zinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa de sodio, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque polietileno-polioxiopropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Si se requiere, la solubilidad y biodisponibilidad de los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas se puede mejorar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Un procedimiento incluye el uso de excipientes lipídicos en la formulación. Ver "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 para mejorar la biodisponibilidad es el uso de una forma amorfa de un compuesto de la presente invención, opcionalmente formulado con un poloxámero, como LUTROL™ y PLURONIC™ (BASF Corporation), o copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno. Ver patente de los Estados Unidos 7,014,866; y publicaciones de patentes de los Estados Unidos 20060094744 y 20060079502.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen aquellas adecuadas para la administración oral, rectal, nasal, tópica (que incluye bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas en la presente memoria se administra por vía transdérmica (por ejemplo, mediante el uso de un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, tabletas, cápsulas de liberación sostenida y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Ver, por ejemplo, Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17ma ed. 1985).

Tales procedimientos preparativos incluyen la etapa de asociar, con la molécula a administrar, ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando de manera uniforme e íntima los ingredientes activos con vehículos líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si es necesario, dando forma al producto.

En ciertas realizaciones, si se usa un disolvente prático tal como agua o alcoholes para disolver o suspender un compuesto de la presente invención en una composición farmacéutica, el disolvente preferentemente se deuteria (por ejemplo, D₂O, CH₃CH₂OD, CH₃CH₂OD). En estos casos, el protón en los grupos hidroxilo del compuesto de la

fórmula **IV** o **B** será reemplazado parcial o mayormente con deuterio. Los compuestos de Fórmula **IV** o **B** que comprenden un grupo hidroxilo deuterado en lugar de $-OH$ también son parte de la presente invención.

5 En ciertas realizaciones, el compuesto se administra oralmente. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, bolsitas o tabletas que contienen cada una una determinada cantidad del ingrediente activo, en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; en forma de emulsión líquida de aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite, empacado en liposomas o como un bolo, etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener tales suspensiones, que pueden aumentar beneficiosamente la velocidad de absorción del compuesto.

10 En el caso de tabletas para uso oral, los vehículos que se usan comúnmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Típicamente, además, se adicionan agentes lubricantes, tal como el estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando las suspensiones acuosas se administran por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, se pueden añadir determinados edulcorantes y/o saborizantes y/o colorantes.

15 Las composiciones adecuadas para la administración oral incluyen grageas que comprenden los ingredientes en una base saborizada, típicamente sacarosa y acacia o tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia.

20 Las composiciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, frascos y ampulas selladas, y pueden almacenarse en una condición seca por congelación (liofilizada) que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos, y tabletas estériles.

25 Tales soluciones de inyección pueden estar en forma, por ejemplo, de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando dispersantes o agentes humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una suspensión o solución inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, el agua, la solución de Ringer y la solución de cloruro de sodio isotónica. En adición, los aceites fijos, estériles se emplean convencionalmente como solventes o medios de suspensión. Para este propósito, puede emplearse cualquier aceite suave no volátil que incluyen mono o diglicéridos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados de glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones de aceite además pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga.

30 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estas composiciones se pueden preparar 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. Tales materiales incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

35 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar por aerosol nasal o inhalación. Tales composiciones se prepararon de conformidad con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes que se conocen en la materia. Ver, por ejemplo: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, patente de los Estados Unidos 6,803,031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

40 La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica. Para aplicación en forma tópica a la piel, la formulación farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un vehículo. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno y polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, la formulación farmacéutica puede formularse con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los vehículos adecuados incluyen, pero no se limitan 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 pueden aplicarse además tópicamente al tracto intestinal

inferior mediante una formulación de supositorio rectal o en una formulación adecuada de enema. En la presente invención también se incluyen los parches tópicamente transdérmicos y la administración iontoforética.

5 La aplicación de las terapias sujeto puede ser local, de manera que se administre en el sitio de interés. Se pueden usar varias técnicas para proporcionar las composiciones sujeto en el sitio de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel plurónico, endoprótesis vasculares, polímeros de liberación sostenida de fármacos u otro dispositivo que proporcione acceso interno.

10 Por lo tanto, según otra realización más, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse en las composiciones para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como las prótesis, las válvulas artificiales, los injertos vasculares, las endoprótesis vasculares o los catéteres. Los recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables recubiertos, son conocidos en la técnica y se ejemplifican en las patentes de los Estados Unidos 6,099,562; 5,886,026; y 5,304,121. Los recubrimientos son típicamente materiales poliméricos biocompatibles tales como un polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, etileno acetato de vinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos, opcionalmente, pueden estar adicionalmente cubiertos por una adecuada capa de acabado de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de éstos para impartir características de liberación controlada en la composición. Los recubrimientos para dispositivos invasivos deben incluirse dentro de la definición de vehículo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, ya que esos términos se usan en la presente memoria.

15 Según otra realización, la invención proporciona un procedimiento para recubrir un dispositivo médico implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de recubrimiento descrita anteriormente. Será obvio para los expertos en la técnica que el recubrimiento del dispositivo ocurrirá antes de la implantación en un mamífero.

20 Según otra realización, la invención proporciona un procedimiento para impregnar un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto o composición de la presente invención. Los dispositivos de liberación de fármacos implantables incluyen, pero sin limitarse a, cápsulas o balas de polímeros biodegradables, cápsulas de polímero difusibles y no degradables y obleas de polímero biodegradable.

Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable recubierto con un compuesto o una formulación que comprende un compuesto de la presente invención, de manera que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

30 Según otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto o una formulación que comprende un compuesto de la presente invención, de manera que dicho compuesto se libera de dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

35 Cuando un órgano o tejido es accesible debido a su extracción del paciente, dicho órgano o tejido puede bañarse en un medio que contenga una formulación de la presente invención, una formulación de la presente invención puede pintarse sobre el órgano, o una formulación de la presente invención puede ser aplicada de cualquier otra manera conveniente.

En otra realización, una formulación de la presente invención comprende, además, un segundo agente terapéutico. El segundo agente terapéutico puede seleccionarse de cualquier compuesto o agente terapéutico que se sepa que tiene o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra con oxibato de sodio.

40 En una realización, el segundo agente terapéutico es útil en el tratamiento del sueño nocturno anormal y las afecciones tratadas beneficiosamente mejorando el sueño nocturno, como la narcolepsia y la fibromialgia. En otra realización, el segundo agente terapéutico es útil para inhibir selectivamente los reflejos polisinápticos en un paciente, sin afectar significativamente los reflejos monosinápticos.

45 En otra realización, el segundo agente terapéutico se selecciona entre inhibidores dobles de la recaptación de serotonina–norepinefrina y moduladores de la subunidad alfa2–delta del canal de calcio.

Los ejemplos de la recaptación doble de serotonina–noradrenalina incluyen, pero sin limitarse a, duloxetina, milnacipran y venlafaxina.

Los ejemplos de moduladores de la subunidad alfa2–delta del canal de calcio incluyen, pero sin limitarse a, pregabalina, gabapentina y profármacos de los mismos.

50 En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de la presente invención y uno o más de cualquiera de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, en la que el compuesto y el segundo agente terapéutico están asociados entre sí. El término "asociado entre sí", como se usa en la presente memoria, significa que las formas de dosificación separadas se envasan juntas o se unen entre sí de tal manera que sea fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas están destinadas a venderse y administrarse juntas (en menos de 24 horas de uno al otro, consecutiva o simultáneamente).

55

- En las composiciones farmacéuticas de la invención, el compuesto de la presente invención está presente en una cantidad efectiva. Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación adecuado, es suficiente para tratar (terapéutica o profilácticamente) el trastorno diana. Por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad, la duración o la progresión del trastorno que se está tratando, prevenir el avance del trastorno que se está tratando, provocar la regresión del trastorno que se está tratando o mejorar el(los) efecto(s) profiláctico(s) o terapéutico(s) de otra terapia. En una realización, la cantidad efectiva significa una cantidad efectiva para tratar, en un paciente que lo necesita, el sueño nocturno anormal o una afección tratada beneficiosamente mejorando el sueño nocturno, tal como narcolepsia y fibromialgia. En una realización, la cantidad es una cantidad efectiva en el tratamiento del sueño nocturno anormal.
- En una realización particular, la cantidad es una cantidad efectiva para mejorar el sueño nocturno. En una realización, la cantidad es una cantidad efectiva en el tratamiento de la narcolepsia. En una realización, la cantidad es una cantidad efectiva en el tratamiento de la fibromialgia. En una realización, la cantidad es una cantidad eficaz para inhibir selectivamente los reflejos polisinápticos en un paciente que lo necesita sin afectar significativamente los reflejos monosinápticos. En una realización, la cantidad es una cantidad efectiva en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva (EDS), cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, sueño fragmentado, abstinencia y dependencia del alcohol, enfermedad de Parkinson, narcolepsia con cataplejía, síndrome de apnea obstructiva del sueño, insomnio, que incluye el insomnio asociado a esquizofrenia, trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño, síndrome de fatiga crónica, temblor esencial, hemiplejía en pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, abuso de sedantes o hiperfagia bulímica.
- La interrelación de las dosis para animales y humanos (en base a miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) se describe en Freireich y otros, (1966) *Cancer Chemother. Rep* 50: 219. El área de superficie corporal puede determinarse aproximadamente a partir de la altura y el peso del paciente. Ver, por ejemplo, *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.
- En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 0,05 a 2,5 mmol de un compuesto de Fórmula IV (incluso IV', IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV'', IV''-a, IV''-b, IV''', IV'''-a, IV'''-c y IV'''-d en la presente memoria) o Fórmula B, B-II, (S) -B-II o B-III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo /kg de peso corporal, preferentemente entre aproximadamente 0,15 a 1,5 mmol/kg.
- En una realización, una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 1,9 mmol a aproximadamente 65 mmol de un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, que incluye a cualquiera de los compuestos de Fórmula IV (que incluye a IV', IV-a, IV-b, IV-c, IV-d, IV'', IV''-a, IV''-b, IV''', IV'''-a, IV'''-c y IV'''-d en la presente memoria) o Fórmula B, B-II, (S)-B-II o B-III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,5 mmol/kg. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 0,5 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 8 g, o aproximadamente 7 g, o aproximadamente 6 g, o aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 1 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 1 g a aproximadamente 8 g, o aproximadamente 7 g, o aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 2 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 2 g a aproximadamente 8 g, a aproximadamente 7 g, a aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 3 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 3 g a aproximadamente 8 g, a aproximadamente 7 g, a aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g.
- Cuando se trata a un paciente humano que necesita un sueño nocturno mejorado, la dosis seleccionada se administra preferentemente por vía oral 1-2 veces al día. Con mayor preferencia, la dosis seleccionada se administra por vía oral una vez al día. Por ejemplo, el compuesto o su sal de sodio se pueden administrar por vía oral, en una cantidad divulgada, una vez al día. Como otro ejemplo, el compuesto o su sal de sodio se puede administrar por vía oral, en la mitad de una cantidad divulgada anteriormente, dos veces al día.
- Las dosis efectivas también variarán, como reconocen los expertos en la técnica, en función de las enfermedades tratadas, la gravedad de la enfermedad, la vía de administración, el sexo, la edad y el estado de salud general del paciente, el uso de excipientes, la posibilidad de uso conjunto con otros tratamientos terapéuticos, como el uso de otros agentes y el juicio del médico tratante. Por ejemplo, la guía para seleccionar una dosis efectiva se puede determinar haciendo referencia a la información de prescripción del oxibato de sodio.
- Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad efectiva del segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20 % y el 100 % de la dosis normalmente utilizada en un régimen de monoterapia mediante el uso de solo ese agente. Preferiblemente, una cantidad efectiva es entre aproximadamente 70 % y 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosis monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Ver, por ejemplo, Wells y otros, Eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2a edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, California. (2000).

Se espera que algunos de los segundos agentes terapéuticos mencionados anteriormente actúen sinérgicamente con los compuestos de la presente invención. Cuando esto ocurra, permitirá que la dosificación efectiva del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de la presente invención se reduzca de 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 uso mejorado y/o gastos generales reducidos de la preparación o formulación del compuesto.

Tratamiento

Según otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección que se trata beneficiosamente con oxibato de sodio en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, que incluye un compuesto de fórmula **IV** (que incluye a **IV'**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c** y **IV-d**, **IV''**, **IV''-a**, **IV''-b**, **IV'''**, **IV'''-a**, **IV'''-c** y **IV'''-d** en la presente memoria) o Fórmula **B**, **B-II**, **(S)-B-II** o **B-III**, o una composición de la presente invención.

En una realización del uso, la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención puede variar de aproximadamente 1,9 mmol a aproximadamente 65 mmol de un compuesto de Fórmula **IV** (incluso **IV'**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c**, **IV-d**, **IV''**, **IV''-a**, **IV''-b**, **IV'''**, **IV'''-a**, **IV'''-c** y **IV'''-d** en la presente memoria) o Fórmula **B**, **B-II**, **(S)-B-II** o **B-III**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1,5 mmol/kg. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 0,5 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 0,5 g a aproximadamente 8 g, o aproximadamente 7 g, o aproximadamente 6 g, o aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 1 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 1 g a aproximadamente 8 g, o aproximadamente 7 g, o aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 2 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 2 g a aproximadamente 8 g, a aproximadamente 7 g, a aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g. En una realización, la cantidad efectiva del compuesto o su sal de sodio varía de aproximadamente 3 g a menos de 9 g, tal como de aproximadamente 3 g a aproximadamente 8 g, a aproximadamente 7 g, a aproximadamente 6 g, o a aproximadamente 5 g.

Dichas enfermedades y afecciones incluyen, entre otras, sueño nocturno anormal y afecciones tratadas beneficiosamente mediante la mejora del sueño nocturno, como la narcolepsia y la fibromialgia. En otra realización, el procedimiento es un procedimiento para inhibir selectivamente los reflejos polisinápticos en un paciente sin afectar significativamente los reflejos monosinápticos.

En otra realización, la invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva (EDS), cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, sueño fragmentado, abstinencia y dependencia del alcohol, enfermedad de Parkinson, narcolepsia con cataplejía, síndrome de apnea obstructiva del sueño, insomnio, que incluye el insomnio asociado a esquizofrenia, trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño, síndrome de fatiga crónica, temblor esencial, hemiplejía en pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, abuso de sedantes o hiperfagia bulímica.

En una realización particular, la composición de la presente invención se usa para mejorar el sueño nocturno en un paciente que lo necesita.

La identificación de un paciente que necesita dicho tratamiento puede ser a juicio de un paciente o de un profesional de la salud y puede ser subjetiva (por ejemplo, opinión) u objetiva (por ejemplo, medible por un procedimiento de prueba o diagnóstico).

En otra realización, cualquiera de los usos anteriores para el tratamiento comprende la etapa adicional de co-administrar al paciente que lo necesita uno o más segundos agentes terapéuticos. La elección del segundo agente terapéutico puede hacerse a partir de cualquier segundo agente terapéutico que se sepa que es útil para la administración conjunta con el oxibato de sodio. La elección del segundo agente terapéutico también depende de la enfermedad o afección particular a tratar. Ejemplos de segundos agentes terapéuticos que pueden emplearse en los procedimientos de la presente invención son los expuestos 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 combinadas de la presente invención incluyen la administración conjunta de un compuesto de **IV** (que incluye a **IV'**, **IV-a**, **IV-b**, **IV-c** y **IV-d**, **IV''**, **IV''-a**, **IV''-b**, **IV'''**, **IV'''-a**, **IV'''-c** y **IV'''-d** en la presente memoria) o de Fórmula **B**, **B-II**, **(S)-B-II** o **B-III**, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un segundo agente terapéutico para un paciente que lo necesite, seleccionado de inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina doble y moduladores de la subunidad alfa2-delta del canal de calcio.

En una realización, el segundo agente terapéutico es una recaptación doble de serotonina-norepinefrina seleccionada de duloxetina, milnacipran y venlafaxina.

En otra realización, el segundo agente terapéutico es un modulador de la subunidad alfa2-delta del canal de calcio seleccionado de pregabalina, gabapentina y profármacos de los mismos.

El término "co-administración", como se usa en la presente memoria significa que un segundo agente terapéutico puede administrarse junto con un compuesto de la presente invención como parte de una forma de dosificación única (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente terapéutico como se describió anteriormente) o como formas de dosificación múltiples, separadas. Alternativamente, el agente terapéutico adicional puede administrarse antes de, consecutivamente con, o tras la administración de un compuesto de la presente invención. En tal tratamiento de terapia de combinación, tanto los compuestos de la presente invención como el(los) segundo(s) agente(s) terapéutico(s) se administran por métodos convencionales. La administración a un sujeto de una composición de la presente invención, que comprende tanto un compuesto de la invención como un segundo agente terapéutico, no impide 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 el curso del tratamiento.

Los expertos en la técnica conocen bien las cantidades efectivas de estos segundos agentes terapéuticos y se puede encontrar orientación para la dosificación en las patentes y solicitudes de patentes publicadas a las que se hace referencia en la presente memoria, así como en Wells y otros, Eds., *Pharmacotherapy Handbook*, 2a edición, Appleton y Lange, Stamford, Conn. (2000); *PDR Pharmacopoeia*, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, California. (2000), y otros textos médicos. Sin embargo, está dentro del ámbito del experto determinar el intervalo de la cantidad óptima efectiva del segundo agente terapéutico.

En una realización de la invención, donde se administra un segundo agente terapéutico a un sujeto, la cantidad efectiva del compuesto de la presente invención es menor que la que sería su cantidad efectiva donde el segundo agente terapéutico no se administra. En otra realización, la cantidad efectiva del segundo agente terapéutico es menor que la que sería su cantidad efectiva donde no se administra el compuesto de la presente invención. De esta manera, se pueden minimizar los efectos secundarios no deseados asociados con altas dosis de cualquiera de los agentes. Otras ventajas potenciales (que incluyen, sin limitación, regímenes de dosificación mejorados y/o costo reducido del medicamento) serán evidentes para los expertos en la técnica.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o junto con uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, ya sea como una composición única o como formas de dosificación separadas, para el tratamiento o prevención en un paciente con una enfermedad, trastorno o síntoma establecido anteriormente. Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o prevención en un paciente con una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos delineados en la presente memoria.

Kits farmacéuticos

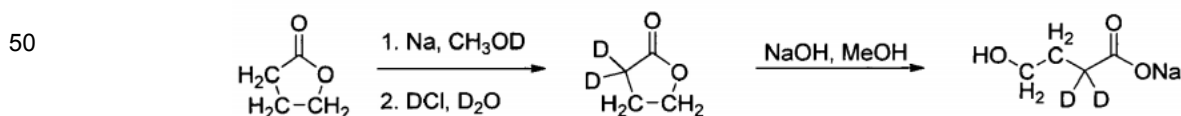
La presente invención también proporciona kits para su uso en el tratamiento del sueño nocturno anormal, y afecciones tratadas beneficiosamente mejorando el sueño nocturno, como la narcolepsia y la fibromialgia. En una realización, la invención proporciona un kit para su uso en el tratamiento de la somnolencia diurna excesiva (EDS), cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, sueño fragmentado, abstinencia y dependencia del alcohol, enfermedad de Parkinson, narcolepsia con cataplejía, síndrome de apnea obstructiva del sueño, insomnio, que incluye el insomnio asociado a esquizofrenia, trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño, síndrome de fatiga crónica, temblor esencial, hemiplejía en pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, abuso de sedantes o hiperfagia bulímica.

Estos kits comprenden (a) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV (que incluye a IV', IV'-a, IV'-b, IV'-c y IV'-d, IV'', IV''-a, IV''-b, IV''', IV'''-a, IV'''-c y IV'''-d en la presente memoria) o Fórmula B, B-II, (S)-B-II o B-III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de sodio, en la que dicha composición farmacéutica está en un recipiente; y (b) las instrucciones que describen un procedimiento para usar la composición farmacéutica.

Ejemplos

Ejemplo de referencia 1. Síntesis de 2,2-d₂-4-hidroxi butanoato de sodio

Esquema 7



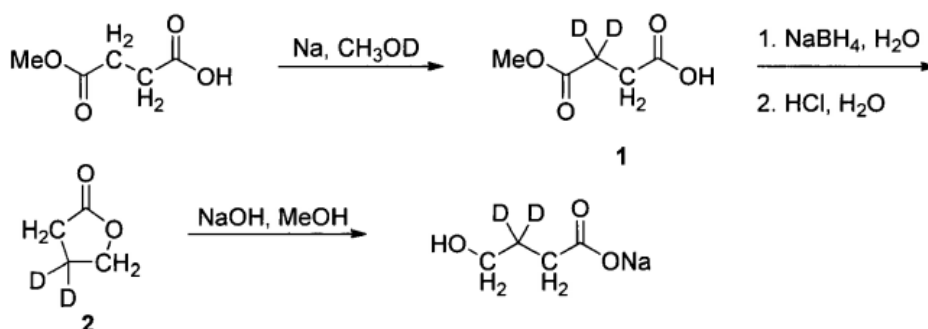
7

Etapa 1. 3,3-d₂-Dihidrofurano-2 (3H)-ona (7): La lactona **7** se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de lactona **4** (ver el Ejemplo 4) empleando dihidrofuran-2(3H)-ona para proporcionar 3,3-dideuterodihidrofuran-2(3H)-ona (**7**) como un aceite transparente (4,14 g, 81 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,35 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H).

Etapa 2. 2,2-d₂-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio: El producto final se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación de 3,3-d₂-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio (ver el ejemplo 2) que emplea lactona **7** para proporcionar 2,2-dideutero-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio como un sólido blanco (2,54 g, 88 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,38 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,55 (t, J = 5,8 Hz, 2H).

Ejemplo de Referencia 2. Síntesis de 3,3-d₂-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio

Esquema 8



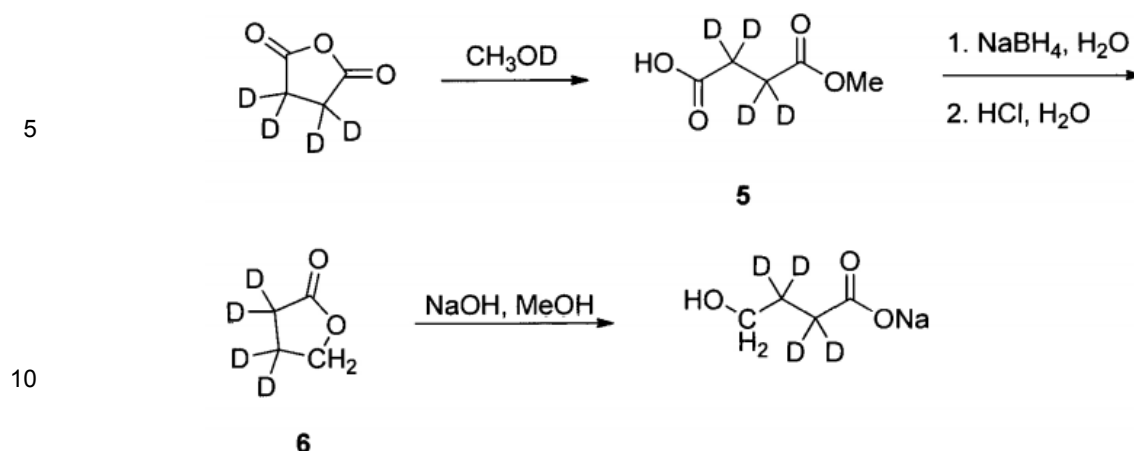
Etapa 1. ácido 3,3-d₂-4-metoxi-4-oxobutanoico (1): Una muestra de ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (4,44 g, 33,6 mmol) se disolvió en CH₃OD (Aldrich, 99 % atómico de D) y concentró bajo presión reducida. Este procedimiento se repitió durante un total de tres ciclos para proporcionar ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico-OD. En un matraz separado, se añadieron lentamente varias piezas pequeñas de sodio metálico (1,19 g, 51,7 mmol, lavadas en heptano) a CH₃OD (60 ml) y se dejó agitar hasta que se disolvió completamente. A continuación, se añadió ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico-OD (4,44 g, 33,6 mmol) como una solución en CH₃OD y la reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió con ácido acético-OD (1,50 ml, Aldrich, 99 % atómico de D) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con D₂O (Cambridge Isotope Laboratories, 99 % atómico de D) y se acidificó a pH=2 con HCl 12N conc (Aldrich, 99 % atómico de D) y entonces se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida seguido de la eliminación azeotrópica de ácido acético con tolueno para proporcionar ácido 3,3-dideutero-4-metoxi-4-oxobutanoico (**1**) como un sólido blanco (4,21 g, 93 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,70 (s, 3H), 2,68 (s, 2H).

Etapa 2. 4,4-d₂-dihidrofurano-2 (3H)-ona (2): A una solución de **1** (4,21 g, 31,4 mmol) en agua (50 ml) se añadió lentamente NaBH₄ (10,09 g, 267 mmol). Después se añadió agua adicional (15 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Al enfriar a 0 °C, la reacción se interrumpió mediante la adición lenta de HCl 12N (29 ml). Después se añadió HCl 12N adicional (6 ml) y la reacción se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante destilación de Kugelrohr para proporcionar 4,4-dideuterodihidrofuran-2(3H)-ona (**2**) como un aceite transparente (654 mg, 24 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,33 (s, 2H), 2,47 (s, 2H).

Etapa 3. 3,3-d₂-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio: A una solución de **2** (2,06 g, 23,4 mmol) en metanol (100 ml) se añadió hidróxido de sodio sólido (918 mg, 22,9 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 5 horas, entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar el 3,3-dideutero-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio como un sólido blanco (2,75 g, 92 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6,17 (s, 1H), 3,38 (s, 2H), 2,01 (s, 2H).

Ejemplo de referencia 3. Síntesis de 2,2,3,3-d₄-4-hidroxi-4-butanatoato de sodio

45

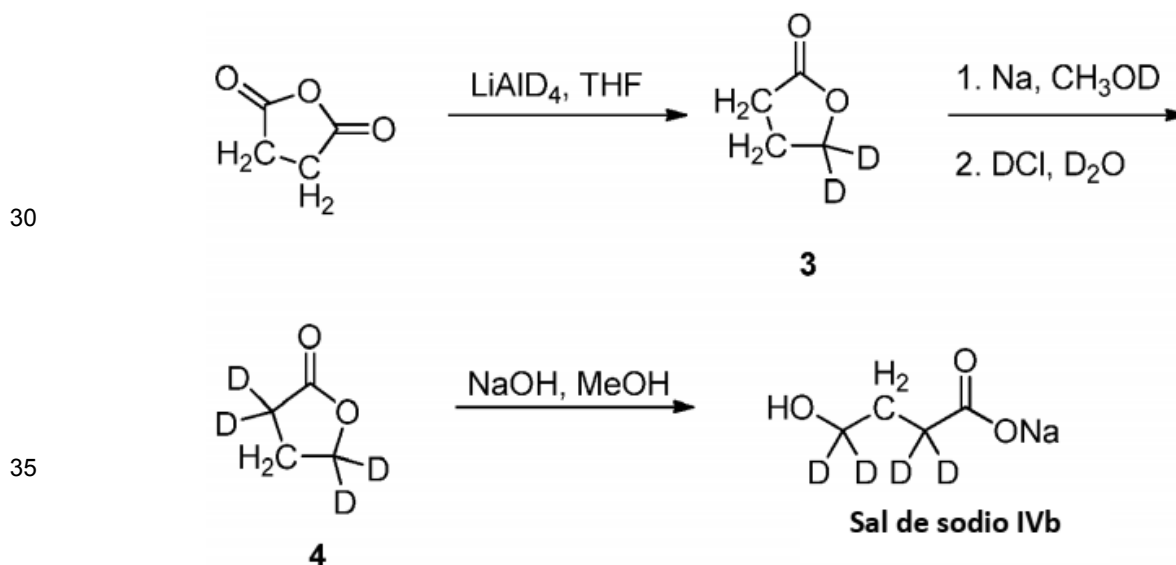
Esquema 9

15 **Etapa 1. ácido 2,2,3,3-d₄-4-metoxi-4-oxobutanoico (5):** Una solución de anhídrido succínico-d₄ (3,00 g, 28,8 mmol, CDN Isótopos, 98 % atómico de D) en CH₃La OD (Aldrich, 99 % atómico de D) se agitó a reflujo durante 2 horas y entonces se concentró bajo presión reducida para proporcionar el ácido 2,2,3,3-tetradeuterio-4-metoxi-4-oxobutanoico (5) como un sólido blanco (3,45 g, 88 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,70 (s, 3H).

20 **Etapa 2. 3,3,4,4-d₄-dihidrofurano-2(3H)-ona (6):** La lactona 6 se preparó de acuerdo con el procedimiento para la síntesis de lactona 4 (ver Ejemplo 4), empleando ácido carboxílico 5 para proporcionar 3,3,4,4-tetradeuterodihidrofuran-2(3H)-ona (6) como un aceite transparente (1,38 g, 61 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,33 (s, 2H).

25 **Etapa 3. 2,2,3,3-d₄-4-hidroxibutanoato de sodio:** El compuesto final se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación de 3,3-d₂-4-hidroxibutanoato de sodio (ver el ejemplo 2) que emplea lactona 6 para proporcionar 2,2,3,3-tetradeuterio-4-hidroxibutanoato de sodio como un sólido blanco (1,77 g, 89 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3,38 (s, 2H).

25 **Ejemplo 4. Síntesis de 2,2,4,4-d₄-4-hidroxibutanoato de sodio (sal de sodio IVb)**



40 **Etapa 1. 5,5-d₂-dihidrofurano-2 (3H)-ona (3):** Una suspensión de LiAlD₄ (1,27 g, 30,0 mmol, Cambridge Isotope Laboratories, 98 % atómico de D) en THF (100 ml) se agitó a reflujo durante 1 hora y entonces se enfrió a -78 °C. A continuación, se añadió anhídrido succínico (5,00 g, 50,0 mmol) gota a gota como una solución en THF (80 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La reacción se enfrió entonces a -20 °C y se inactivó con HCl 6M (20 ml). Después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y entonces se diluyó posteriormente con salmuera. La solución resultante se extrajo con MTBE (5 x 50 ml), se secó (Na₂SO₄), se

filtró y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante destilación Kugelrohr para proporcionar 5,5-dideuterodihidrofuran-2(3H)-ona (**3**) como un aceite transparente (1,75 g, 35 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,48 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 2,24 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H).

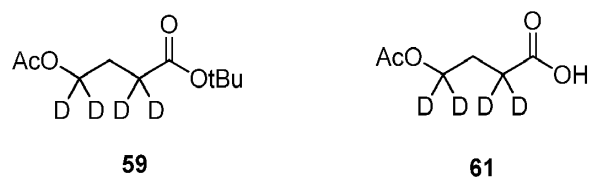
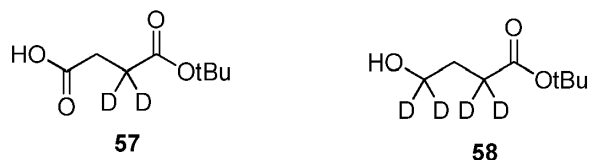
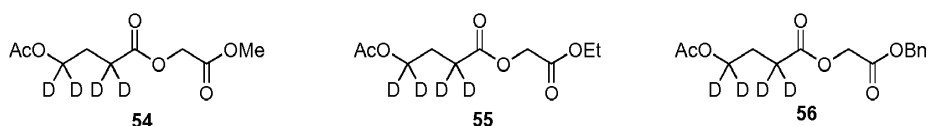
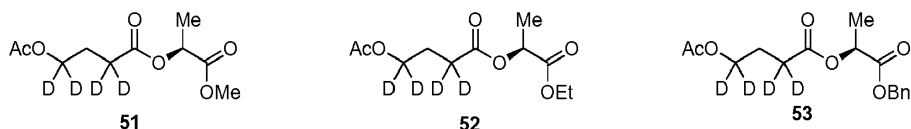
5 **Etapa 2. 3,3,5,5-d₄-dihidrofuran-2(3H)-ona (**4**):** Varias piezas pequeñas de sodio metálico (253 mg, 11,0 mmol, lavadas en heptano) se añadieron lentamente a CH_3OD (20 ml) a 40 °C y se dejaron agitar hasta que se disolvieron completamente. Después se añadió 5,5-dideuterodihidrofuran-2(3H)-ona (**3**) (1,75 g, 20,0 mmol) como una solución en CH_3OD (20 ml) y la reacción se agitó a reflujo durante 15 horas. Al enfriar a temperatura ambiente, la reacción se inactivó con ácido acético-OD (1,00 ml, Aldrich, 99 % atómico de D) y DCl 12N (2 gotas) y posteriormente se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró a través de un Celite® y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió entonces en D_2O (35 ml) y se añadió DCl 12N (3 ml). Después de agitar a 110 °C durante 1 hora, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con salmuera y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó mediante destilación de Kugelrohr para proporcionar 3,3,5,5-tetradeuterodihidrofuran-2(3H)-ona (**4**) como un aceite transparente (536 mg, 30 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,23 (s, 2H).

Etapa 3. 2,2,4,4-d₄-4-hidroxi-butanoato de sodio (Sal de sodio IVb): El producto final se preparó de acuerdo con el procedimiento para la preparación de 3,3-d₂-4-hidroxi-butanoato de sodio (ver el ejemplo 2) que emplea lactona **4** para proporcionar 2,2,4,4-d₄-4-hidroxi-butanoato de sodio como un sólido blanco (1,57 g, 85 %). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1,53 (s, 2H).

20 Si se desea, las sales de sodio de 4-hidroxi-butirato deuteradas identificadas anteriormente se convierten en sus ésteres correspondientes mediante tratamiento con el haluro de alquilo correspondiente en presencia de una base acuosa de una manera análoga al procedimiento de la patente de los Estados Unidos núm. 5,250,696.

Ejemplo 5. Síntesis de ácidos y ésteres ejemplares de fórmula IV:

25 Los compuestos ejemplares **51–59** y **61**, cuyas estructuras se muestran a continuación, se pueden preparar como se discute en los siguientes ejemplos. En las estructuras **51–59** y **61**, "Me" es CH_3 ; "Et" es etilo; "t-Bu" es t-butilo; "Bn" es bencilo; "Ac" es CH_3CO ; y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en su abundancia isotópica natural.



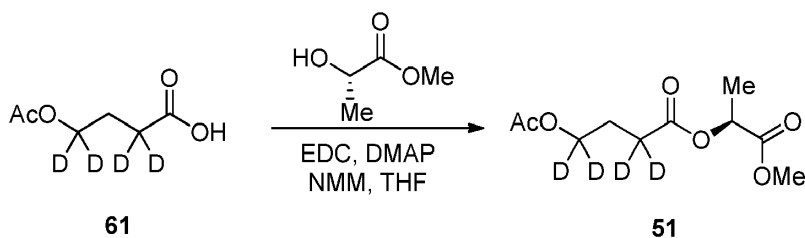
a) **Ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dideutero-4-oxobutanoico (**57**):** Se añadió una muestra de ácido 4-(terc-butoxi)-4-oxobutanoico (2,00 g, 11,5 mmol) a una solución de terc-butóxido de potasio (1,54 g, 13,8 mmol) en tBuOD (45

ml, Cambridge Isotope Labs, 99 % atómico de D). La reacción se agitó a reflujo durante 15 horas, entonces se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con ácido acético-OD (1,50 ml, Aldrich, 99 % atómico de D) y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar ácido 4-(terc-butoxi)-3,3-dideuterio-4-oxobutanoico (**57**) como un sólido blanco (1,48 g, 73 %). MS (ESI) 175,1 [(M - H)⁻].

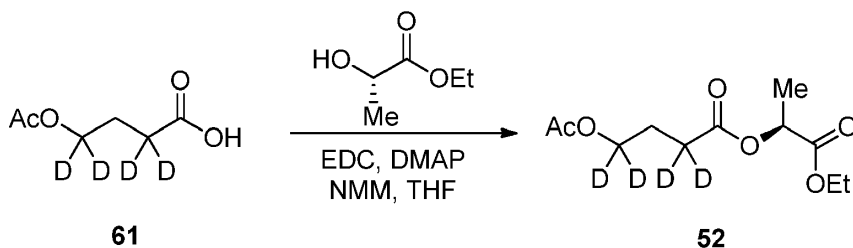
b) terc-butil-2,2,4,4-tetradetero-4-hidroxi-4-butoxi-4-oxobutanoato (58**):** A una solución de **57** (1,48 g, 8,41 mmol) y 4-metilmorfolina (925 μL , 8,41 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió cloruro de isobutilo (1,10 ml, 8,41 mmol) gota a gota. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y entonces se filtró a través de un enjuague Celite® con THF adicional (3 x 5 ml). La solución transparente se enfrió entonces a 0 °C y una solución de borodeuteruro de sodio (530 mg, 12,6 mmol, Cambridge Isotope Labs, 99 % atómico de D) en D_2O se añadió gota a gota (15 ml, Cambridge Isotope Labs, 99 % atómico de D). La reacción se diluyó inmediatamente con D_2O (50 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con HCl 1N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar terc-butil-2,2,4,4-tetradetero-4-hidroxi-4-butoxi-4-oxobutanoato (**58**) como un aceite transparente (1,26 g, 91 %) que se usó sin purificación adicional.

c) Terc-butil-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoato (59**):** A una solución de **58** (1,26 g, 7,68 mmol), 4-metilmorfolina (1,69 ml, 15,4 mmol) y DMAP (94 mg, 0,77 mmol) en THF (25 ml) se añadió anhídrido acético (872 μL , 9,22 mmol). La reacción se agitó durante 15 horas, entonces se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para proporcionar terc-butil-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoato (**59**) como un aceite transparente (1,40 g, 90 %). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 2H), 1,44 (s, 9H).

d) Ácido 4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoico (61**):** A una solución de **59** (1,40 g, 6,80 mmol) en DCM (8 ml) se añadió ácido trifluoroacético-OD (8 ml, Cambridge Isotope Labs, 99,5 % atómico de D). La reacción se agitó durante 2 horas y entonces se concentró para proporcionar el ácido 4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoico (**61**) como un aceite transparente (1,00 g, 98 %). MS (ESI) 149,1 [(M - H)⁻].



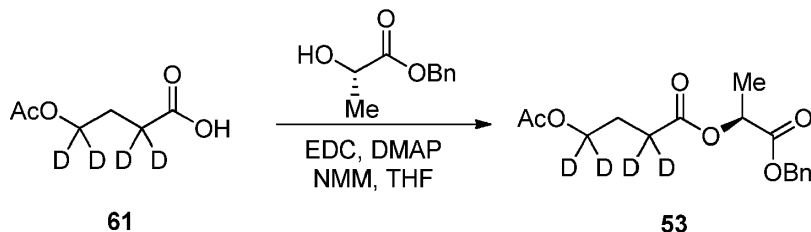
e) (S)-1-Metoxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoato (51**):** A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), (S)-metil lactato (212 μL , 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μL , 3,33 mmol) en THF (5 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. El lactato (S)-metilo y la *N,N*-dimetilacetamida residuales se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el (S)-1-metoxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoato (**51**) como un aceite transparente (162 mg, 62 %). ¹H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 5,10 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,96 (br s, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI) 237,2 [(M + H)⁺].



f) (S)-1-Etoxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeterobutanoato (52**):** A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), (S)-etil lactato (255 μL , 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μL , 3,33 mmol) en THF (5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y

se concentraron bajo presión reducida. El (S)-etil lactato y la *N,N*-dimetilacetamida residuales se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el (S)-1-etoxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (**52**) como un aceite transparente (176 mg, 63 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 5,07 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (br s, 2H), 1,48 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,27 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). MS (ESI) 251,1 [(M + H)⁺].

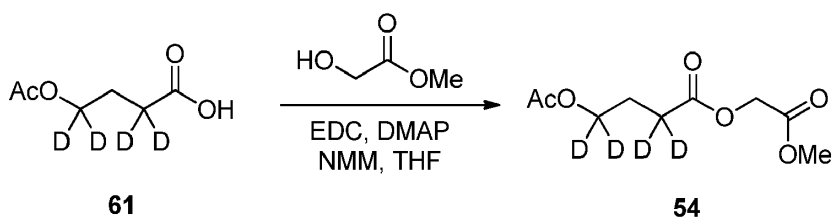
5



10

g) (S)-1-benciloxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (53): A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), lactato de (S)-bencilo (357 μL, 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μL, 3,33 mmol) en THF (5 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. La *N,N*-dimetilacetamida residual se eliminó bajo presión reducida y el material resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, 0-40 % EtOAc/heptanos) para proporcionar el (S)-1-benciloxi-1-oxopropan-2-il-4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (**53**) como un aceite transparente (87 mg, 25 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,40-7,30 (m, 5H), 5,24-5,10 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,94 (br s, 2H), 1,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI) 313,1 [(M + H)⁺].

20

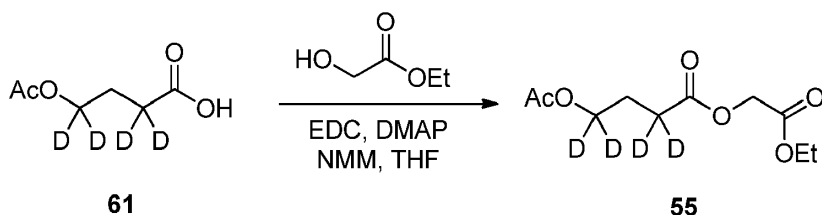


25

h) 2-Metoxi-2-oxoetil 4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (54): A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), metil glicolato (171 μL, 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μL, 3,33 mmol) en THF (5 mL) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El metil glicolato y la *N,N*-dimetilacetamida residuales se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el 2-metoxi-2-oxoetil-4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (**54**) como un aceite transparente (183 mg, 74 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,63 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H). MS (ESI) 223,1 [(M + H)⁺].

30

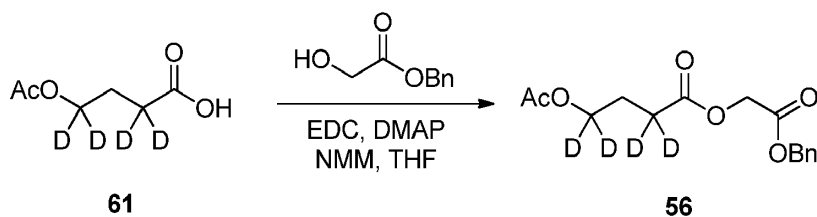
35



40

i) 2-etoxi-2-oxoetil 4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (55): A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), glicolato de etilo (210 μL, 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μL, 3,33 mmol) en THF (5 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCl 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCl 1N, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron. El etil glicolato y la *N,N*-dimetilacetamida residuales se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el 2-etoxi-2-oxoetil-4-acetoxi-2,2,4-tetradeuterobutanoato (**55**) como un aceite transparente (176 mg, 67 %). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 4,61 (s, 2H), 4,22 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,98 (br s, 2H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). MS (ESI) 237,3 [(M + H)⁺].

45



5

61**56**

j) **2-benciloxi-2-oxoetil 4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeuterobutanoato (56)**: A una solución de **61** (166 mg, 1,11 mmol), bencilglicolato (315 μ L, 2,22 mmol) y 4-metilmorfolina (366 μ L, 3,33 mmol) en THF (5 ml) y *N,N*-dimetilacetamida (1,0 ml) se añadió EDC-HCl (320 mg, 1,67 mmol) seguido de DMAP (13,6 mg, 0,111 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas, después se diluyó con HCL 1N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con HCL 1N, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron. La *N,N*-dimetilacetamida residual entonces se eliminó bajo presión reducida y el material resultante se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , 0-40 % EtOAc/heptanos) para proporcionar el 2-benciloxi-2-oxoetil-4-acetoxi-2,2,4,4-tetradeuterobutanoato (**56**) como un aceite transparente (163 mg, 49 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,41-7,32 (m, 5H), 5,20 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,97 (br s, 2H). MS (ESI) 299,2 [(M + H) $^+$].

15

Ejemplo 6.**Estudios farmacocinéticos – in vivo**

La farmacocinética de los ejemplos de compuestos se determinó por comparación con el ácido 4-hidroxi-butírico dosificando los compuestos en ratas de acuerdo con el siguiente diseño de estudio y procedimiento de muestreo.

20 **Diseño del estudio:**

Grupo de tratamiento	Compuesto de Prueba	Ruta de dosificación	Animales N=	Dosis (mg/kg)	Conc. de la dosificación de la solución mg/ml	Volumen de la dosificación ml/kg	Vehículo	Puntos de tiempo de muestreo
1	Sal de sodio del ácido 4-hidroxi-butírico	IV	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 2, 7, 15, 30 min, 1, 2 y 4 horas
2		PO	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4 y 6 horas.
3	sal de sodio IV-b	IV	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 2, 7, 15, 30 min, 1, 2 y 4 horas
4		PO	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4 y 6 horas.
5	2,2-dideutero-4-	IV	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 2, 7, 15, 30 min, 1, 2 y 4 horas

ES 2 804 540 T3

6	ácido hidroxibutanico, sal de sodio	PO	4	200	40	5	SWFI	Predosis, 5, 15, 30 min, 1, 2, 4 y 6 horas.
---	-------------------------------------	----	---	-----	----	---	------	---

SWFI: Agua estéril para inyección

Procedimiento de muestreo:

6.1 Muestreo

Frecuencia:	Ver Diseño del Estudio
Recolección:	Se recolectaron muestras de sangre a través de la cánula yugular, se colocaron en tubos refrigerados que contenían K₂EDTA como anticoagulante, y se mantuvieron en hielo hasta la centrifugación en una centrifuga refrigerada.
Preparación y almacenamiento:	Las muestras se centrifugaron a una temperatura de 4 °C a 3.000xg durante 5 minutos. El plasma se recogió en una placa de 96 pocillos después de centrifugar las muestras de sangre y congelarlas en hielo seco. Las muestras de plasma y las formulaciones sobrantes se almacenaron congeladas de -60 °C a -80 °C hasta que se enviaron congeladas en hielo seco.

Los resultados de los estudios *in vivo* se divulgan en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2

ID compuesto	Dosis (mg/kg)	ROA	Rata #	T _{máx} (h)	C _{max} (ug/mL)	C _{min} ^a (ug/mL)	AUC _{0-∞} (h*ug/mL)	CL (ml/min/kg)	V _z (L/kg)	t _{1/2} ^b (h)
Ácido 4-hidroxibutírico, sal de sodio	200	IV	Media	-	-	8	427	8	0,2	0,26
			SD	-	-	2	30	1	0	0,02
		PO	Media	0,5	150	2	170	-	-	-
SD	0		45	1	50	-	-	-	-	0,04
			% F				40 %			
IV-b, sal de sodio	200	IV	Media			76	651	5	0,3	0,63
			SD			16	28	0	0	0,09
		PO	Media	0,63	151	5	260			
SD	0,25		73	2	127				0,75	
			% F				40 %			
Ácido 2,2-dideutero-4-hidroxi-butanoico, sal de sodio	200	IV	Media			19	476	7	0,2	0,33
			SD			19	76	1	0,1	0,12
		PO	Media	0,63	153	1	193 (+ 1,1X)			
SD	0,25		9	0	34				0,14	
			% F				41 %			

^a 2 h para IV y 4 h para PO

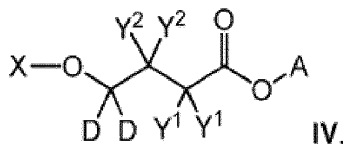
^b calculado hasta 2 h para IV y 4 h para PO

Como se muestra en la Tabla 2, la farmacocinética de la sal de sodio **IV-b**, se incrementó considerablemente en relación con el ácido 4-hidroxi-butírico, sal de sodio. Esto es particularmente claro a partir de una comparación de los valores relativos de $AUC_{0-\infty}$ y de $t_{1/2}$ para los dos compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula IV

5



en la que:

A es hidrógeno, deuterio, $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ o $-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$;

10

R^1 es un grupo alquilo C_{1-6} , alcoxilquilo C_{2-10} o cicloalquilo C_{3-6} que está opcionalmente sustituido con un grupo R^3 ;

R^3 es alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , fenilo, $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_3$, o $-(\text{heterociclilo})-\text{alquilo } \text{C}_{1-3}$, en la que el resto heterociclilo es un anillo de cuatro a seis miembros que tiene un átomo de anillo de oxígeno;

n es 1, 2 o 3;

15

R^2 es hidrógeno, deuterio, alquilo $-\text{C}_{1-4}$, alquilo $-\text{C}_{1-4}$ -fenilo, cicloalquilo $-\text{C}_{3-6}$, cicloalquilo $-\text{C}_{3-6}$ -fenilo, $-\text{CH}_2-$ (cicloalquilo C_{3-6}), $-\text{CH}_2-$ (cicloalquilo C_{3-6})-fenilo, fenilo o bifenilo;

X es hidrógeno, deuterio, $-\text{C}(\text{O})$ -indanilo, $-\text{C}(\text{O})$ -indenilo, $-\text{C}(\text{O})$ -tetrahidronaftilo, $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})$ -alquenilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})$ -alquinilo C_{1-6} , $-\text{C}(\text{O})$ -alquilo C_{1-3} -(cicloalquilo C_{3-6}), o $-\text{C}(\text{O})$ -cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6} , fenilo o naftilo; y

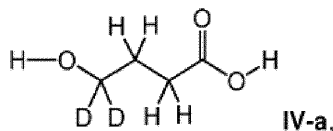
cada Y se selecciona independientemente de hidrógeno y deuterio,

20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula IV-a:

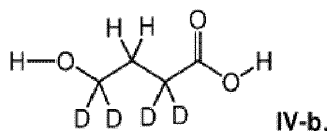
25



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula IV-b:

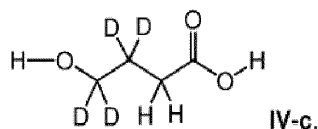
30



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

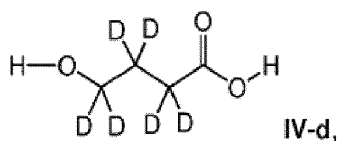
en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula IV-c:

35



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o

en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula IV-d:

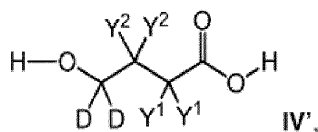


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 4. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1–3, que comprende adicionalmente un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor doble de la recaptación de serotonina–norepinefrina y un modulador de la subunidad alfa2–delta del canal de calcio, en la que preferentemente el segundo agente terapéutico se selecciona de duloxetine, milnacipran, venlafaxina, pregabalina y gabapentina.

5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto es un compuesto de la fórmula IV'

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable y la sal es una sal de sodio, potasio, calcio o magnesio.

7. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende un compuesto seleccionado de HO–CD₂–CH₂–CH₂–C(O)–O–Na⁺, HO–CD₂–CH₂–CD₂–C(O)–O–Na⁺, HO–CD₂–CD₂–CH₂–C(O)–O–Na⁺ y HO–CD₂–CD₂–CD₂–C(O)–O–Na⁺ y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 8. Una composición farmacéutica de la reivindicación 1 que comprende HO–CD₂–CH₂–CH₂–C(O)–O–Na⁺ y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1–8 en la que, en el compuesto, cada posición designada como deuterio tiene una incorporación de deuterio de al menos un 90 %.

10. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1–8 en la que, en el compuesto, cada posición designada como deuterio tiene una incorporación de deuterio de al menos un 95 %.

25 11. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de sueño nocturno anormal, narcolepsia, fibromialgia, somnolencia diurna excesiva (EDS), cataplejía, alucinaciones hipnagógicas, parálisis del sueño, sueño fragmentado, abstinencia y dependencia al alcohol, enfermedad de Parkinson, narcolepsia con cataplejía, síndrome de apnea obstructiva del sueño, insomnio incluido el insomnio asociado a la esquizofrenia, trastornos de iniciación y mantenimiento del sueño, síndrome de fatiga crónica, temblor esencial, hemiplejía en pacientes con hemiplejía alternante de la infancia, abuso de sedantes, hiperfagia bulímica, u otras enfermedades o trastornos tratados beneficiosamente mejorando el sueño nocturno o administrando oxibato de sodio.

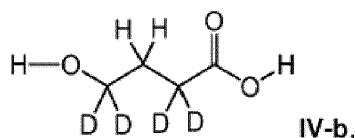
30 12. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la enfermedad o trastorno se selecciona de sueño nocturno anormal, narcolepsia, fibromialgia y otras enfermedades o trastornos tratados beneficiosamente mejorando el sueño nocturno o administrando oxibato de sodio.

40 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 que comprende la etapa adicional de administrar al paciente que lo necesita un segundo agente terapéutico seleccionado de un inhibidor doble de la recaptación de serotonina–norepinefrina y un modulador de la subunidad alfa2–delta del canal de calcio, en la que preferentemente el segundo agente terapéutico se selecciona entre duloxetine, milnacipran, venlafaxina, pregabalina y gabapentina.

14. Una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso en la inhibición selectiva de los reflejos polisinápticos sin afectar significativamente los reflejos monosinápticos en un paciente que lo necesite.

15. Un compuesto de Fórmula IV–b:

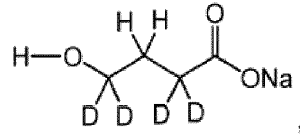
45



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

16. Un compuesto de la reivindicación 15, en el que el compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto IV-b y la sal es la sal de sodio:

5



sal de sodio IV-b.