

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 326**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 31/4439</b>	(2006.01) <b>A61P 17/02</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/427</b>	(2006.01) <b>A61P 25/16</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01) <b>A61P 25/24</b>	(2006.01)
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01) <b>A61P 25/30</b>	(2006.01)
<b>A61P 11/00</b>	(2006.01) <b>A61P 25/28</b>	(2006.01)
<b>A61P 29/00</b>	(2006.01) <b>A61P 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61P 25/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 17/00</b>	(2006.01)	
<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.01.2015 PCT/US2015/011493**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.07.2015 WO15109037**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.01.2015 E 15737607 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.08.2020 EP 3094328**

54 Título: **Métodos para tratar trastornos neurológicos, metabólicos y otros mediante el uso de pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio**

30 Prioridad:

**15.01.2014 US 201461927708 P**  
**27.01.2014 US 201461931808 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**08.06.2021**

73 Titular/es:

**POXEL SA (100.0%)**  
**Immeuble Le Sunway, 259-261 Avenue Jean Jaurès**  
**69007 Lyon, FR**

72 Inventor/es:

**DEWITT, SHEILA;**  
**JACQUES, VINCENT y**  
**VAN DER PLOEG, LEONARDUS, H.T.**

74 Agente/Representante:

**SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio**

**Observaciones:**

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

ES 2 831 326 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**

Métodos para tratar trastornos neurológicos, metabólicos y otros mediante el uso de pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio

5 Campo de la invención

La invención proporciona composiciones farmacéuticas y de pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio. Se describen métodos para tratar trastornos neurológicos, cáncer, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos, y otros trastornos mediante el uso de pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio. La invención se limita al objeto de la invención que se define o se cubre en las reivindicaciones.

**Antecedentes**

15 Los receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR) son un grupo de proteínas receptoras nucleares que funcionan como factores de transcripción que regulan la expresión de genes. Existen tres subtipos de estos receptores, PPAR alfa, beta y gamma. Los PPAR regulan principalmente la expresión de genes que se involucran en la regulación del metabolismo de lípidos y carbohidratos. Estos receptores también se involucran en la regulación de procesos inflamatorios, reproducción, carcinogénesis, y otros procesos fisiológicos en el cuerpo. El tratamiento de una variedad

20 de trastornos médicos (por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, cáncer y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica) se ha relacionado con la modulación de la actividad (por ejemplo, activación) de determinados PPAR.

Se han comercializado terapias que modulan los PPAR para el tratamiento de trastornos médicos, tales como los trastornos metabólicos. Un ejemplo de ello es el clorhidrato de pioglitazona, que ha sido aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2 en múltiples entornos clínicos. El clorhidrato de pioglitazona se comercializa bajo la marca comercial registrada ACTOS® y la información de prescripción de ACTOS® explica que la pioglitazona es un agonista de los PPAR gamma. La forma que se comercializa de clorhidrato de pioglitazona es una mezcla racémica y se han reportado efectos secundarios adversos en pacientes que reciben esta terapia, que incluyen,

25 por ejemplo, edema y aumento de la incidencia de fracturas óseas.

Se ha demostrado que la pioglitazona y otras tiazolidinedionas tienen actividad antiinflamatoria, parte de la cual parece que se media por un mecanismo que no involucra a los PPAR (Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2002, 1 (3):243-248). Recientemente, también se ha demostrado que las tiazolidinedionas se unen a proteínas de la membrana mitocondrial, que incluye la diana mitocondrial de la tiazolidindiona (mTOT), y las tiazolidinedionas pueden modular el metabolismo mitocondrial a través de esta unión directa. Ver, por ejemplo, PLoS One. 2013; 8(5): e61551; PNAS 2013, 110 (14), 5422-5427; Am J Physiol Endocrinol Metab 2004, 286, E252-260.

35

Debido al número creciente de pacientes que padecen de trastornos tales como aquellos que se mencionan anteriormente, y a las limitaciones de las terapias que existen, tales como los efectos secundarios adversos, existe la necesidad de nuevos agentes terapéuticos para tratar trastornos médicos en los que la modulación de la actividad PPAR, antiinflamatoria, y/o mTOT se predice será beneficiosa. La presente invención aborda estas necesidades y proporciona otras ventajas que se relacionan.

40

**Resumen de la invención**

La invención proporciona pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio, se describen composiciones farmacéuticas y se describen métodos para tratar trastornos neurológicos, cáncer, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos y otros trastornos mediante el uso de la pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio. La pioglitazona deuterada contiene enriquecimiento con deuterio en el centro quiral de la pioglitazona y opcionalmente en otras ubicaciones en el compuesto. Adicionalmente, la pioglitazona enriquecida con deuterio se proporciona en forma enantioméricamente pura. Esta pioglitazona enriquecida con deuterio, enantioméricamente pura proporciona un mejor agente terapéutico que la pioglitazona no deuterada y/o las mezclas racémicas de pioglitazona enriquecida con deuterio.

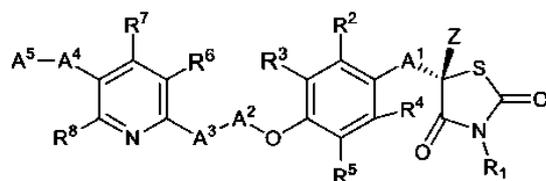
50

Por consiguiente, un aspecto de la invención proporciona un compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula I para su uso en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas que cubren las reivindicaciones. El compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula I tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico. La Fórmula I se representa por:

55

60

65



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, y A<sup>4</sup> son independientemente -C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-;

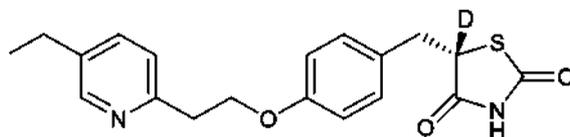
A<sup>5</sup> es -C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son independientemente H o D;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y

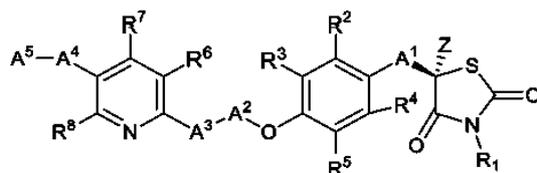
Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z es al menos del 30 %.

En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio que se usa en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas tiene la siguiente estructura:



o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.

Otro aspecto de la invención proporciona un compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula II para su uso en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas que cubren las reivindicaciones. El compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula II tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico. La Fórmula II se representa por:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, y A<sup>4</sup> son independientemente -C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-;

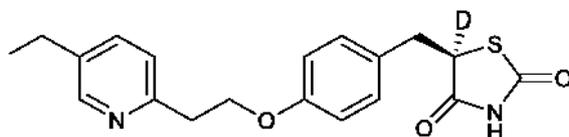
A<sup>5</sup> es -C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>);

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son independientemente H o D;

R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>13</sup> representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y

Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z es al menos del 30 %.

En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio que se usa en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas tiene la siguiente estructura:



o es una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.

Los compuestos enriquecidos con deuterio son particularmente útiles en el tratamiento de trastornos médicos. Los trastornos médicos de acuerdo con la invención son los trastornos neurológicos que se reivindican. Se describen adicionalmente el cáncer, los trastornos respiratorios y los trastornos metabólicos. Los compuestos se administran típicamente a un paciente en forma de composición farmacéutica. Los trastornos médicos particularmente preferidos incluyen, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer y otras formas de deterioro cognitivo, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma hepatocelular, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Se describe un método para tratar un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal, depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico, y un trastorno neurológico causado por deterioro funcional mitocondrial. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

También se describe un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en cáncer, un trastorno metabólico, un síntoma de hepatitis, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico y un defecto de la piel causado por la exposición a radiación ultravioleta. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades que no se reivindican que se describen en la presente descripción el trastorno es cáncer. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, astrocitoma, glioma, glioblastoma, meningioma, cáncer de hígado, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer de oído, cáncer de nariz, cáncer de garganta, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de estómago, o cáncer de útero. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, astrocitoma, glioma, glioblastoma, meningioma, cáncer de hígado, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, o cáncer de próstata. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas o carcinoma hepatocelular. En determinadas modalidades, el trastorno es un trastorno metabólico, enfermedad de hígado graso no alcohólico, hepatitis viral, cirrosis hepática, fibrosis hepática, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, depleción de células beta, resistencia a la insulina en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita que se trata con un glucocorticoide, dismetabolismo en pacientes en diálisis peritoneal, reducción de la secreción de insulina, distribución incorrecta de las células grasas pardas y las células grasas blancas, obesidad, o modulación incorrecta de los niveles de leptina. En determinadas modalidades, el trastorno es un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de hígado graso no alcohólico, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, depleción de células beta, resistencia a la insulina en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita que se trata con un glucocorticoide, dismetabolismo en pacientes en diálisis peritoneal, reducción de la secreción de insulina, distribución incorrecta de las células grasas pardas y las células grasas blancas, obesidad y modulación incorrecta de los niveles de leptina. En determinadas modalidades, el trastorno es una enfermedad cardiovascular, tal como hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, función vascular incorrecta, dislipidemia, estenosis, reestenosis, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable, o angina de pecho inestable. En otras determinadas modalidades, el trastorno cardiovascular es hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable, o angina de pecho inestable. En otras determinadas modalidades, el trastorno metabólico es la pérdida de células beta que se trata mediante la regeneración de células B.

Se describe un método para tratar un trastorno respiratorio. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra por administración pulmonar, tal como cuando el compuesto enriquecido con deuterio tiene la configuración estereoquímica (S) en el estereocentro del anillo de tiazolidina-2,4-diona. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante vías distintas de la administración pulmonar. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante administración oral, administración sublingual, administración sublabial, administración rectal, inyección, o administración transdérmica. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto

- de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, el trastorno respiratorio se selecciona adicionalmente de una afección inflamatoria que contribuye al síndrome metabólico. En determinadas modalidades, el trastorno respiratorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis, fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, cáncer de pulmón, o una afección respiratoria crónica. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante vía oral.
- Se describe un método para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en: (a) reducción de la cantidad de un triglicérido o una lipoproteína de baja densidad (LDL) en un paciente, y (b) aumento de la cantidad de lipoproteína de alta densidad (HDL) en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para alcanzar dicho efecto. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.
- También se describe un método para tratar un trastorno inflamatorio o inmunomediado seleccionado del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, choque séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno de la piel hiperproliferativo, un trastorno de la piel inflamatorio, rinitis, y una afección dermatológica. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En otras modalidades adicionales, el trastorno inflamatorio o inmunomediado se selecciona adicionalmente de una afección inflamatoria que contribuye al síndrome metabólico.
- También se describe un método para tratar un trastorno dermatológico seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, acné, leucoplasia, esclerodermia, y una neoplasia maligna de la piel. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.
- También se describe un método para alcanzar un efecto seleccionado del grupo que consiste en: (a) modulación de la expresión de una citocina proinflamatoria (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , o IL-6) en un paciente que padece de un trastorno inflamatorio, (b) modulación de la expresión de una citocina antiinflamatoria en un paciente que padece de un trastorno inflamatorio, (c) modulación de la función de los macrófagos en un paciente que padece de una infección, y (d) modulación de la diferenciación de células madre en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para alcanzar dicho efecto. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.
- Se describe un método para promover la cicatrización de heridas. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para promover la cicatrización de heridas. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.
- También se describe un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en rechazo de trasplante, deterioro funcional hepático, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue, neuropatía óptica hereditaria de Leber, distrofia miotónica, ototoxicidad, enfermedad de Niemann Pick, atrofia óptica autosómica dominante, atrofia muscular bulbar espinal, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, paraplejía espástica hereditaria, síndrome MELAS, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), sordera, resistencia a la insulina en un paciente que recibe hormona del crecimiento, y oftalmoplejía externa progresiva crónica con miopatía mitocondrial. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas

modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

#### Breve descripción de los dibujos

- 5 La **Figura 1** es un gráfico de líneas que representa los resultados de las pruebas de actividad agonista de PPAR $\gamma$  para d-S-pio, d-R-pio, y h-rac-pio, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 3.
- 10 La **Figura 2A** es un gráfico de líneas que representa los datos de estabilidad *in vitro* para h-S-pio en plasma humano en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste de ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a las ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 15 La **Figura 2B** es un gráfico de líneas que representa datos de estabilidad *in vitro* para h-R-pio en plasma humano en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste a ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 20 La **Figura 2C** es un gráfico de líneas que representa datos de estabilidad *in vitro* para d-rac-pio en plasma humano en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste a ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 25 La **Figura 3A** es un gráfico de líneas que representa datos de estabilidad *in vitro* para h-S-pio en plasma de ratón en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste a ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 30 La **Figura 3B** es un gráfico de líneas que representa datos de estabilidad *in vitro* para h-R-pio en plasma de ratón en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste a ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 35 La **Figura 3C** es un gráfico de líneas que representa datos de estabilidad *in vitro* para d-rac-pio en plasma de ratón en forma de puntos de datos experimentales y resultados del ajuste a ecuaciones diferenciales cinéticas, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 4. La abreviatura "calc" indica los resultados del ajuste de los datos experimentales a ecuaciones diferenciales cinéticas.
- 40 La **Figura 4** es un gráfico de barras que representa la respiración máxima como la velocidad de consumo de oxígeno (OCR en picomoles de O<sub>2</sub>/min) de células C2C12 que se tratan con h-rac-pio, d-S-pio, o d-R-pio a 30  $\mu$ M por 15, 30, o 90 min en comparación con el OCR en células que se tratan con vehículo, como se describe adicionalmente en el Ejemplo 6.
- 45 La **Figura 5A** es un gráfico de líneas que representa los perfiles de PK para los enantiómeros de pioglitazona en ratones a los que se les administra h-rac-pio (30 mg/kg) mediante sonda oral diariamente por 5 días; enantiómero (S) - triángulos huecos, línea discontinua; enantiómero (R) - cuadrados huecos, línea de puntos; como se describe adicionalmente en el Ejemplo 7.
- 50 La **Figura 5B** es un gráfico de líneas que representa los perfiles de PK para los enantiómeros de pioglitazona en ratones a los que se les administra d-R-pio (15 mg/kg) mediante sonda oral diariamente por 5 días; enantiómero (S) - triángulos huecos, línea discontinua; enantiómero (R) - cuadrados huecos, línea de puntos; cada curva representa la suma de isotopómeros correspondientes (enantiómero (S): h-S-pio + d-S-pio, y enantiómero (R): h-R-pio + d-R-pio), como se describe adicionalmente en el Ejemplo 7.
- 55 La **Figura 5C** es un gráfico de líneas que representa los perfiles de PK para los enantiómeros de pioglitazona en ratones a los que se les administra d-S-pio (15 mg/kg) mediante sonda oral diariamente por 5 días; enantiómero (S) - triángulos huecos, línea discontinua; enantiómero (R) - cuadrados huecos, línea de puntos; cada curva representa la suma de isotopómeros correspondientes (enantiómero (S): h-S-pio + d-S-pio, y enantiómero (R): h-R-pio + d-R-pio), como se describe adicionalmente en el Ejemplo 7.
- 60 La **figura 6** es un gráfico de líneas que representa la cantidad de glucosa en sangre sin ayuno (ng/ml) en ratones db/db que se dosifican a diario mediante sonda oral con vehículo (círculos huecos), 20 mg/kg de d-S-pio (triángulos rellenos), 20 mg/kg de d-R-pio (cuadrados rellenos), o 30 mg/kg de h-rac-pio (triángulos huecos) que se midieron el día uno 4 horas antes de la primera dosis, y los días uno, ocho, y diez, 1 hora después de la dosis (medidas de ANOVA de 2 vías que se repiten con la prueba posterior de Sidak, \*\*\* P < 0,001), donde la abreviatura "día 1 antes"
- 65

se refiere a los resultados de las medidas tomadas el día uno a las 4 horas antes de la primera dosis, y la abreviatura "día 1 después" se refiere a los resultados de las mediciones tomadas el día uno a 1 hora después de la dosis; como se describe adicionalmente en el Ejemplo 8.

5 Las **Figuras 7A-C** son gráficos de líneas que representan el efecto de la administración oral diaria de 10 días de vehículo, d-S-pio (20 mg/kg), d-R-pio (20 mg/kg), o h-rac-pio (30 mg/kg) a ratones db/db en determinados biomarcadores de enfermedades metabólicas (es decir, insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos no esenciales), adiponectina, y biomarcadores inflamatorios (es decir, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, y amiloide A sérico) (prueba de Kruskal-Wallis con prueba posterior de Dunn frente al vehículo, \* P < 0,05, \*\* P < 0,01, \*\*\* P < 0,001, y \*\*\*\* P < 0,0001, para insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos no esenciales, adiponectina, MCP-1; prueba t no apareada de una cola frente al vehículo, \* P < 0,05, para IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , y amiloide A sérico), como se describe adicionalmente en el Ejemplo 8.

15 La **Figura 8** es un gráfico de líneas que representa el efecto de la dosificación dos veces diarias con el vehículo (círculos huecos), h-rac-pio (dosis diaria total de 30 mg/kg, triángulos huecos), d-S-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, triángulos rellenos), y d-R-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, cuadrados rellenos) en el peso corporal, que se expresa como porcentaje de diferencia de peso corporal frente al peso corporal del día 1 (media  $\pm$  SEM) en ratones machos C57BL/6J (n = 14 ratones en el grupo vehículo, n = 12 cada uno en grupos h-rac-pio, d-S-pio, y d-R-pio; análisis estadístico ANOVA con comparación múltiple de la prueba posterior de Dunnett, \* P < 0,05, \*\* P < 0,01, \*\*\* P < 0,001), cómo se describe adicionalmente en el Ejemplo 9.

#### Descripción detallada

25 La invención proporciona pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio, composiciones farmacéuticas de acuerdo con las reivindicaciones. Se describen métodos para tratar trastornos neurológicos, cáncer, trastornos respiratorios, trastornos metabólicos y otros trastornos mediante el uso de pioglitazona enantiopura enriquecida con deuterio. Enriquecido con deuterio se refiere a la característica de que el compuesto tiene una cantidad de deuterio que es mayor que en compuestos que aparecen naturalmente o compuestos sintéticos que se preparan de sustratos que tienen la distribución de isótopos que aparece naturalmente. La cantidad umbral de enriquecimiento con deuterio se especifica en determinados casos en esta descripción, y todos los porcentajes dados por la cantidad de deuterio presente son porcentajes en moles.

35 El deuterio ( $^2\text{H}$ ) es un isótopo estable, no radiactivo de hidrógeno  $^1\text{H}$  y tiene un peso atómico de 2,014. El hidrógeno aparece naturalmente como una mezcla de los isótopos de hidrógeno  $^1\text{H}$  (es decir, protio), deuterio ( $^2\text{H}$ ), y tritio ( $^3\text{H}$ ). La abundancia natural de deuterio es de 0,015 %. Un experto en la técnica reconoce que en todos los compuestos químicos con un átomo de H, el átomo de H representa en realidad una mezcla de hidrógeno  $^1\text{H}$ , deuterio ( $^2\text{H}$ ), y tritio ( $^3\text{H}$ ), donde aproximadamente el 0,015 % es deuterio. Por tanto, los compuestos con un nivel de deuterio que se han enriquecido para ser mayor que su abundancia natural de 0,015 % se consideran no naturales y, como resultado, novedosos sobre sus contrapartes no enriquecidas.

40 La pioglitazona enriquecida con deuterio que se describe en la presente descripción contiene enriquecimiento con deuterio en el centro quiral de la pioglitazona y opcionalmente en otras ubicaciones del compuesto. El enriquecimiento con deuterio en el centro quiral reduce la velocidad a la que los dos enantiómeros de pioglitazona se pueden interconvertir. Adicionalmente, la pioglitazona enriquecida con deuterio que se describe en la presente descripción se proporciona en forma enantioméricamente pura. Esta pioglitazona enriquecida con deuterio, enantioméricamente pura proporciona un mejor agente terapéutico que la pioglitazona no deuterada y/o mezclas racémicas del compuesto.

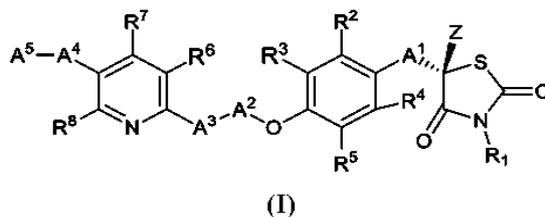
50 Las composiciones ilustrativas de la presente invención se describen con más detalle en las siguientes secciones: I. Pioglitazona enriquecida con deuterio; II. Aplicaciones terapéuticas; III. Consideraciones de dosificación y terapia de combinación, y IV. Composiciones farmacéuticas. Los aspectos de la invención que se describen en una sección en particular no se deben limitar a ninguna sección en particular.

#### I. Pioglitazona enriquecida con deuterio

55 Un aspecto de la invención proporciona compuestos enriquecidos con deuterio para su uso en los métodos terapéuticos y composiciones farmacéuticas como cubren las reivindicaciones. Los compuestos enriquecidos con deuterio se proporcionan con alta pureza enantiomérica con el fin de maximizar el beneficio terapéutico, tal como la potencia máxima por dosis de agente terapéutico y minimizar los efectos secundarios adversos.

60 Uno de tales compuestos enriquecidos con deuterio es una familia de compuestos enriquecidos con deuterio que se representan mediante la Fórmula I que tienen una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico:

65



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- 15  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , y  $A^4$  son independientemente  $-C(R^9)(R^{10})-$ ;  
 $A^5$  es  $-C(R^{11})(R^{12})(R^{13})-$ ;  
 $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son independientemente H o D;  
 $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

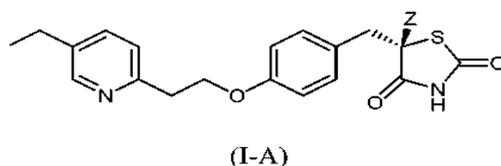
20 En determinadas modalidades,  $A^1$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^2$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^3$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^4$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^2$  y  $A^3$  son  $-CH_2-$ . En otras determinadas modalidades,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , y  $A^4$  son  $-CH_2-$ .

En determinadas modalidades,  $A^5$  es  $-CH_3$ . En determinadas modalidades,  $A^4$  es  $-CH_2-$ , y  $A^5$  es  $-CH_3$ .

25 En determinadas modalidades,  $R^1$  es H. En determinadas modalidades,  $R^2$  es H. En determinadas modalidades,  $R^3$  es H. En determinadas modalidades,  $R^4$  es H. En determinadas modalidades,  $R^5$  es H. En determinadas modalidades,  $R^6$  es H. En determinadas modalidades,  $R^7$  es H. En determinadas modalidades,  $R^8$  es H. En otras determinadas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son H.

30 La descripción anterior describe múltiples modalidades que se relacionan con compuestos de Fórmula I. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones de las modalidades. Por ejemplo, la invención contempla un compuesto de Fórmula I en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son H;  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , y  $A^4$  son  $-CH_2-$ ; y  $A^5$  es  $-CH_3$ .

35 Otro de tales compuestos enriquecidos con deuterio es una familia de compuestos enriquecidos con deuterio que se representan mediante la Fórmula I-A que tienen una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico:



45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

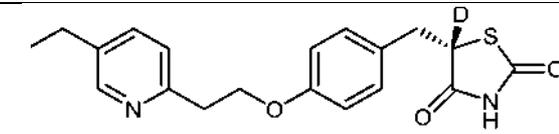
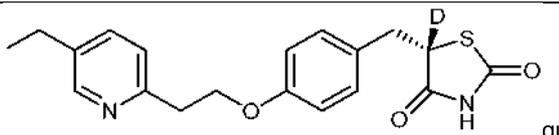
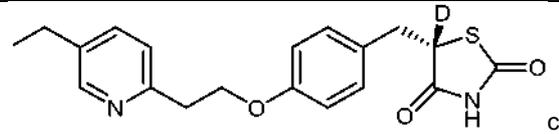
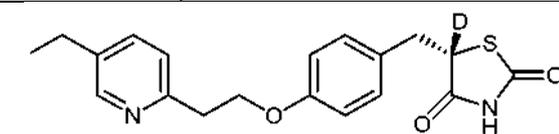
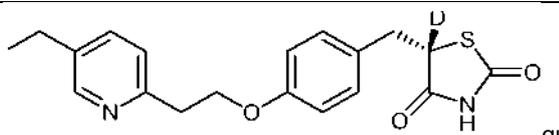
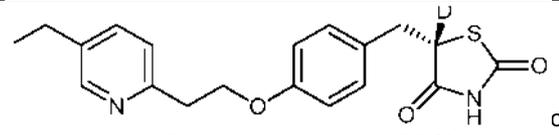
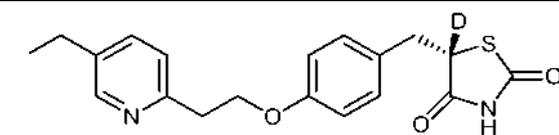
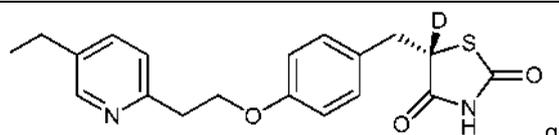
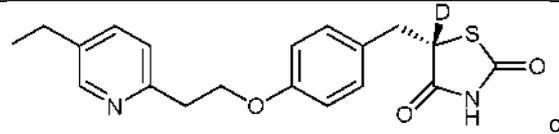
50 Los compuestos de Fórmula I y Fórmula I-A se pueden caracterizar adicionalmente de acuerdo con la abundancia de deuterio en la posición que se define por la variable Z. En determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z se selecciona de: (a) al menos el 40 %, (b) al menos el 50 %, (c) al menos el 60 %, (d) al menos el 70 %, (e) al menos el 75 %, (f) al menos el 80 %, (g) al menos el 90 %, (h) al menos el 95 %, (i) al menos el 97 %, y (j) aproximadamente el 100 %. Ejemplos adicionales de la abundancia de deuterio en Z incluyen 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a aproximadamente 100 %.

55 En determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 60 %. En otras determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 75 %. En otras modalidades adicionales, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 90 %.

60 Los compuestos de Fórmula I y Fórmula I-A se pueden caracterizar adicionalmente de acuerdo con su pureza enantiomérica. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio tiene un exceso enantiomérico de al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 98 %. Aun así, ejemplos adicionales de la pureza óptica incluyen un exceso enantiomérico de al menos el 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99 %.

65 Aun así, adicionalmente tales compuestos enriquecidos con deuterio se proporcionan en las Tablas 1 y 2 más abajo.

Tabla 1.

Número del compuesto	Estructura
5  10  1	 <p>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
15  2	 <p>que tiene una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
20  3	 <p>clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
25  30  4	 <p>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
35  5	 <p>que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
40  6	 <p>clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
45  50  7	 <p>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>
55  8	 <p>que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>
60  9	 <p>clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>

(continuación)

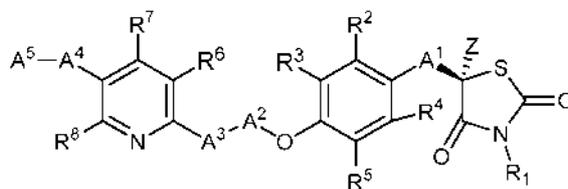
Número del compuesto	Estructura
5 10	<p>o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>
15	<p>que tiene una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>
20	<p>clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>

Tabla 2.

Número del compuesto	Definición de variable
1	Z=D; R <sup>1</sup> = D; R <sup>2</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
2	Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> = -CD <sub>2</sub> -; A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
3	Z=D; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , y R <sup>5</sup> son D; R <sup>6</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
4	Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> = -CH <sub>2</sub> -; A <sup>2</sup> y A <sup>3</sup> son -CD <sub>2</sub> -; A <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
5	Z=D; R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , y R <sup>5</sup> son H; R <sup>6</sup> - R <sup>8</sup> son D; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
6	Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , y A <sup>3</sup> son -CH <sub>2</sub> -; A <sup>4</sup> es -CD <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CD <sub>3</sub>

Otra modalidad de la invención proporciona un compuesto en la Tabla 2 en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %.

Otro de tales compuestos enriquecidos con deuterio es una familia de compuestos enriquecidos con deuterio que se representan mediante la Fórmula II que tienen una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico:



(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

$A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , y  $A^4$  son independientemente  $-C(R^9)(R^{10})-$ ;

$A^5$  es  $-C(R^{11})(R^{12})(R^{13})$ ;

$R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son independientemente H o D;

$R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ , y  $R^{13}$  representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

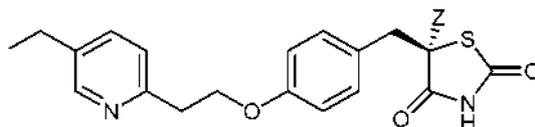
En determinadas modalidades,  $A^1$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^2$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^3$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^4$  es  $-CH_2-$ . En determinadas modalidades,  $A^2$  y  $A^3$  son  $-CH_2-$ . En otras determinadas modalidades,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$ , y  $A^4$  son  $-CH_2-$ .

En determinadas modalidades,  $A^5$  es  $-CH_3$ . En determinadas modalidades,  $A^4$  es  $-CH_2-$ , y  $A^5$  es  $-CH_3$ .

En determinadas modalidades,  $R^1$  es H. En determinadas modalidades,  $R^2$  es H. En determinadas modalidades,  $R^3$  es H. En determinadas modalidades,  $R^4$  es H. En determinadas modalidades,  $R^5$  es H. En determinadas modalidades,  $R^6$  es H. En determinadas modalidades,  $R^7$  es H. En determinadas modalidades,  $R^8$  es H. En otras determinadas modalidades,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son H.

La descripción anterior describe múltiples modalidades que se relacionan con compuestos de Fórmula II. La solicitud de patente contempla específicamente todas las combinaciones de las modalidades. Por ejemplo, la invención contempla un compuesto de Fórmula II en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ , y  $R^8$  son H;  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^3$  y  $A^4$  son  $-CH_2-$ ; y  $A^5$  es  $-CH_3$ .

Otro de tales compuestos enriquecidos con deuterio es una familia de compuestos enriquecidos con deuterio que se representan mediante la Fórmula II-A que tienen una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico:



(II-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

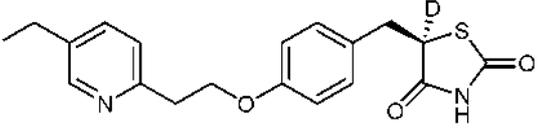
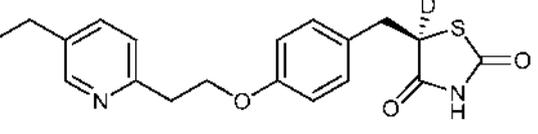
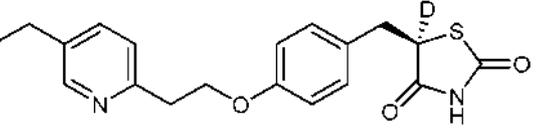
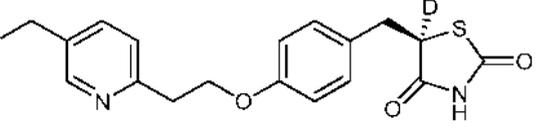
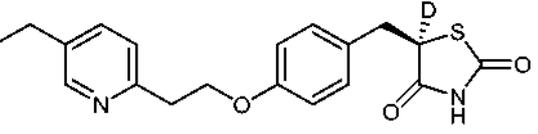
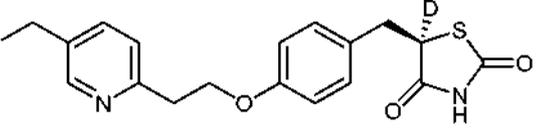
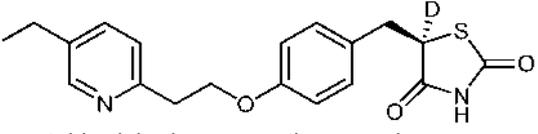
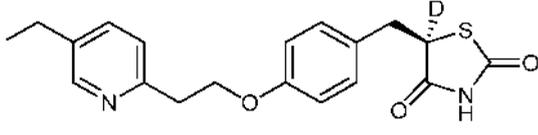
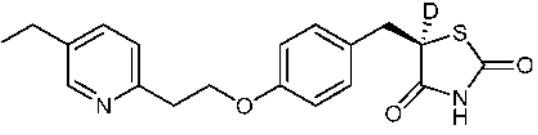
Los compuestos de Fórmula II y Fórmula II-A se pueden caracterizar adicionalmente de acuerdo con la abundancia de deuterio en la posición que se define por la variable Z. En determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z se selecciona de: (a) al menos el 40 %, (b) al menos el 50 %, (c) al menos el 60 %, (d) al menos el 70 %, (e) al menos el 75 %, (f) al menos el 80 %, (g) al menos el 90 %, (h) al menos al menos el 95 %, (i) al menos el 97 %, y (j) aproximadamente el 100 %. Ejemplos adicionales de la abundancia de deuterio en Z incluyen 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 a aproximadamente 100 %.

En determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 60 %. En otras determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 75 %. En otras modalidades adicionales, la abundancia de deuterio en Z es al menos del 90 %.

Los compuestos de Fórmula II y Fórmula II-A se pueden caracterizar adicionalmente de acuerdo con su pureza enantiomérica. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio tiene un exceso enantiomérico de al menos el 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, o 98 %. Aun así ejemplos adicionales de la pureza óptica incluyen un exceso enantiomérico de al menos el 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, o 99 %.

Aun así, adicionalmente tales compuestos enriquecidos con deuterio se proporcionan en las Tablas 3 y 4 más abajo.

Tabla 3.

Número del compuesto	Estructura
5  10 1	 <p data-bbox="450 481 1401 562">o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
15 2	 <p data-bbox="450 683 1401 730">que tiene una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
20 3	 <p data-bbox="450 851 1401 898">clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 60 % de exceso enantiomérico.</p>
25 30 4	 <p data-bbox="450 1019 1401 1093">o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
35 5	 <p data-bbox="450 1214 1401 1261">que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
40 6	 <p data-bbox="450 1382 1401 1429">clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.</p>
45 50 7	 <p data-bbox="450 1550 1401 1624">o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>
55 8	 <p data-bbox="450 1744 1401 1792">que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>
60 9	 <p data-bbox="450 1912 1401 1966">clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.</p>

(continuación)

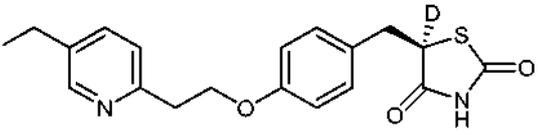
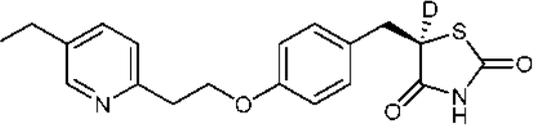
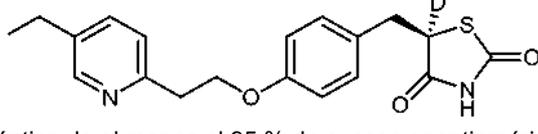
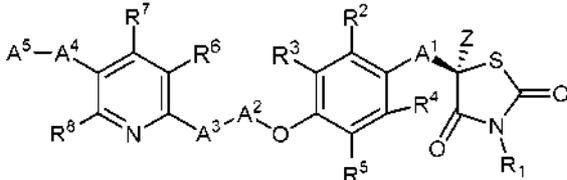
Número del compuesto	Estructura
5 10	 <p>(o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>
15	 <p>que tiene una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>
20	 <p>clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.</p>

Tabla 4.

Número del compuesto	Definición de variable
30	
35	1 Z=D; R <sup>1</sup> = D; R <sup>2</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
40	2 Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> = -CD <sub>2</sub> -; A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
45	3 Z=D; R <sup>1</sup> = H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , y R <sup>5</sup> son D; R <sup>6</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
50	4 Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> = -CH <sub>2</sub> -; A <sup>2</sup> y A <sup>3</sup> son -CD <sub>2</sub> -; A <sup>4</sup> = -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
55	5 Z=D; R <sup>1</sup> , R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , y R <sup>5</sup> son H; R <sup>6</sup> - R <sup>8</sup> son D; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , A <sup>3</sup> , y A <sup>4</sup> son -CH <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CH <sub>3</sub>
60	6 Z=D; R <sup>1</sup> - R <sup>8</sup> son H; A <sup>1</sup> , A <sup>2</sup> , y A <sup>3</sup> son -CH <sub>2</sub> -; A <sup>4</sup> es -CD <sub>2</sub> -; y A <sup>5</sup> es -CD <sub>3</sub>

Otra modalidad de la invención proporciona un compuesto en la Tabla 4 en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos el 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 %.

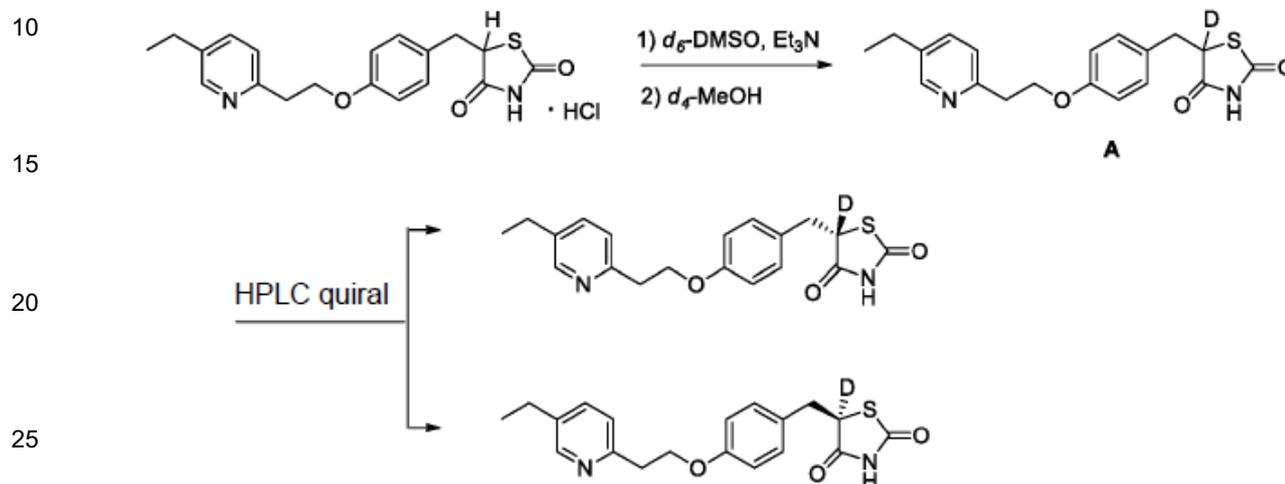
Como se indica anteriormente, el compuesto enriquecido con deuterio puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Una de tales sales farmacéuticamente aceptables es una sal de clorhidrato.

Se entiende que los compuestos enriquecidos con deuterio que se describen en la presente descripción se pueden combinar con un portador farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica.

Los compuestos enriquecidos con deuterio de la invención se pueden preparar generalmente mediante la sustitución de un reactivo enriquecido con deuterio por un reactivo no marcado isotópicamente en esquemas sintéticos que se reportan en la literatura para producir pioglitazona no marcada isotópicamente. El Esquema 1 más abajo ilustra un método general para preparar pioglitazona enriquecida con deuterio, en el que se incorpora deuterio en el único centro quiral. El esquema se proporciona con el propósito de ilustrar la invención. En el Esquema 1, el clorhidrato de pioglitazona primero se agita con dimetilsulfóxido perdeuterado (*d*<sub>6</sub>-DMSO) y trietilamina y después se trata con metanol perdeuterado (*d*<sub>4</sub>-MeOH). El enantiómero *R* y el enantiómero *S* de la deuterioamina A se separan mediante el uso de cromatografía quiral, tal como cromatografía líquida de alta resolución quiral. Alternativamente, el enantiómero

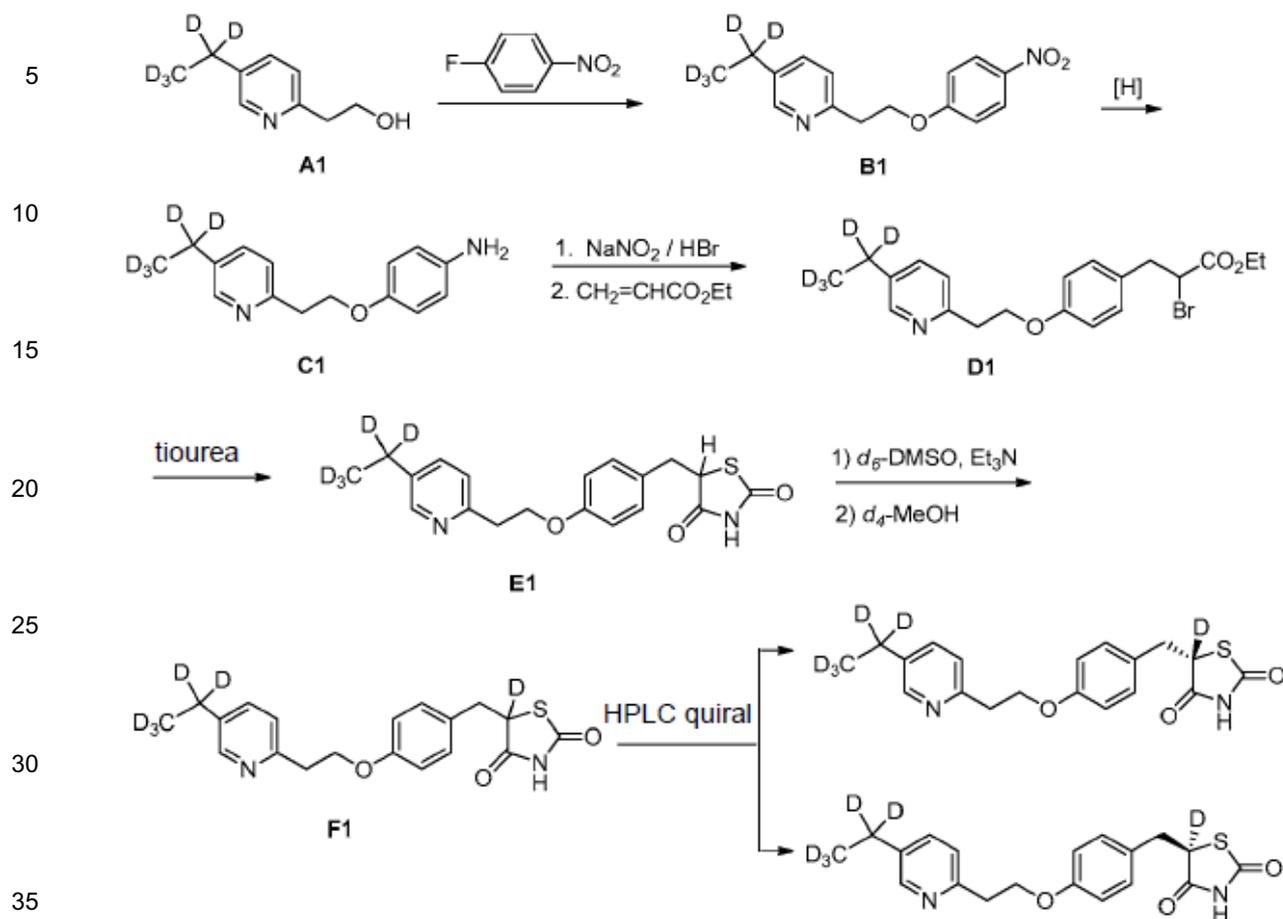
*R* y el enantiómero *S* de la deuteroamina A se pueden separar mediante la reacción con un ácido carboxílico quiral para formar una sal, seguido de la separación de las sales diastereoméricas que resultan y la conversión de las sales que se separan de nuevo a pioglitazona deuturada libre en base a la forma enantiomérica pura. El clorhidrato de pioglitazona se puede preparar mediante el uso de métodos que se describen, por ejemplo, en la patente de los Estados Unidos 4,444,779; el documento EP 193256; la patente de los Estados Unidos 4,687,777; la patente de los Estados Unidos 8,173,816; y la publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos número 2011/0021576.

Esquema 1.



El Esquema 2 más abajo ilustra un método general para preparar pioglitazona enriquecida con deuterio, en el que se incorpora deuterio en el grupo etilo que se une a la piridina y al único centro quiral. La reacción de 2-(5-( $d_5$ -etil)piridin-2-il)etanol (A1) con *p*-fluoro-nitrobenzono proporciona nitrofenil éter B1. La reducción del nitrofenil éter B1, tal como a través de hidrogenación en presencia de paladio/carbono, proporciona aminofenil éter C1. La reacción del aminofenil éter C1 con  $\text{NaNO}_2$  y ácido bromhídrico, seguida de la adición de  $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Et}$  proporciona alfa-bromo éter D1. La reacción del alfa-bromoéster D1 con tiourea proporciona tiazolidina-2,4-diona E1. La reacción de tiazolidina-2,4-diona E1 con  $d_6$ -DMSO y trietilamina, seguido de  $d_4$ -MeOH proporciona deutero-tiazolidina-2,4-diona F1. El enantiómero *R* y el enantiómero *S* de deutero-tiazolidina-2,4-diona F1 se separan mediante el uso de cromatografía quiral, tal como cromatografía líquida de alta resolución quiral.

Esquema 2.



Los compuestos que tienen un enriquecimiento con deuterio en una posición distinta al grupo etilo de la piridina se pueden preparar mediante el uso de otras formas deuteradas de materiales de inicio mostrados en el Esquema 2 (por ejemplo, una forma deuterada de *p*-fluoro-nitrobenzeno).

Los compuestos que se describen en la presente descripción se pueden proporcionar en forma aislada o purificada. Los compuestos aislados o purificados son un grupo de compuestos que se han separado de su medio ambiente, tal como de una mezcla de reacción cruda si se produce en un entorno de laboratorio o se extrae de su medio ambiente natural si aparece de forma natural. Los ejemplos de la pureza del compuesto aislado incluyen, por ejemplo, al menos el 50 %, 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % hasta 100 % en peso.

Otro aspecto de la invención proporciona un cuanto unitario de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como una cantidad de al menos (a) un  $\mu$ g de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe, (b) un mg, o (c) un gramo. En modalidades adicionales, el cuanto es, por ejemplo, al menos 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05; 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5; o 1 mol del compuesto. Las cantidades presentes también cubren la escala de laboratorio (por ejemplo, escala de gramos que incluye 1, 2, 3, 4, 5 g, etc.), escala de laboratorio de kilogramos (por ejemplo, escala de kilogramos que incluye 1, 2, 3, 4, 5 kg, etc.), y cantidades a escala industrial o comercial (por ejemplo, escala de múltiples kilogramos o superior que incluye 100, 200, 300, 400, 500 kg, etc.) ya que serán más útiles en la fabricación real de un compuesto farmacéutico. La escala industrial/comercial se refiere a la cantidad de producto que se produciría en un lote que se diseña para pruebas clínicas, formulación, venta/distribución al público, etc.

## II. Aplicaciones terapéuticas

Se describen métodos de uso de compuestos enriquecidos con deuterio que se describen en la presente descripción para tratar trastornos médicos. Los trastornos médicos preferidos para el tratamiento incluyen trastornos neurológicos, cáncer, trastornos respiratorios y trastornos metabólicos. Se contempla el uso de compuestos enriquecidos con deuterio que tienen alta pureza enantiomérica para maximizar el beneficio terapéutico, tal como alcanzar un aumento de la potencia por dosis de agente terapéutico y minimizar los efectos secundarios adversos. El compuesto enriquecido

con deuterio puede ser, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I, Fórmula I-A, Fórmula II, Fórmula II-A, o uno de los otros compuestos enriquecidos con deuterio que se describen en la Sección I anterior.

#### Tratamiento de trastornos neurológicos

5 Por consiguiente, se describe un método para tratar un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal, depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico, y un trastorno neurológico causado por deterioro funcional mitocondrial. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal, y depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico. En determinadas modalidades, el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, depresión, deterioro cognitivo leve, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, y enfermedad de Huntington. En otras determinadas modalidades, el trastorno neurológico es la enfermedad de Alzheimer. En otras determinadas modalidades, el trastorno neurológico es el síndrome de Down.

En otras determinadas modalidades, el trastorno neurológico es un trastorno cognitivo, tal como deterioro cognitivo y/o deterioro de la memoria. El deterioro cognitivo puede ser, por ejemplo, deterioro cognitivo que se asocia con la enfermedad de Alzheimer.

En determinadas modalidades, el abuso de sustancias es uno o más de antojos de alcohol, dependencia de heroína, y dependencia de nicotina.

#### Tratamiento del cáncer (no se reivindica)

35 Se describe un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el cáncer. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, astrocitoma, glioma, glioblastoma, meningioma, cáncer de hígado, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, o cáncer de próstata. En determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón de células no pequeñas o carcinoma hepatocelular.

En otras determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de pulmón, carcinoma hepatocelular, astrocitoma, glioma, glioblastoma, meningioma, cáncer de hígado, linfoma, melanoma, mieloma múltiple, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer de hipófisis, cáncer de tiroides, cáncer de esófago, cáncer de próstata, cáncer de oído, cáncer de nariz, cáncer de garganta, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer de estómago, o cáncer de útero. En otras determinadas modalidades, el cáncer es cáncer de cerebro, cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de hígado, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de testículo o cáncer de útero. En otras modalidades adicionales, el cáncer es un tumor vascularizado, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, melanoma, glioma, neuroblastoma, sarcoma (*por ejemplo*, un angiosarcoma o condrosarcoma), cáncer de laringe, cáncer de parótida, cáncer de vías biliares, cáncer de tiroides, melanoma lentiginoso acral, queratosis actínica, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adenoide quístico, adenoma, adenosarcoma, carcinoma adenoescamoso, cáncer del canal anal, cáncer anal, cáncer anorrectal, tumor astrocítico, carcinoma de la glándula de Bartholin, carcinoma de células basales, cáncer biliar, cáncer de hueso, cáncer de médula ósea, cáncer bronquial, carcinoma de glándula bronquial, carcinoide, colangiocarcinoma, papiloma/carcinoma del plexo corioide, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, carcinoma de células claras, cáncer de tejido conectivo, cistadenoma, cáncer del sistema digestivo, cáncer de duodeno, cáncer del sistema endocrino, tumor de seno endodérmico, hiperplasia endometrial, sarcoma del estroma endometrial, adenocarcinoma de endometrio, cáncer de células endoteliales, cáncer endodimario, cáncer de células epiteliales, sarcoma de Ewing, cáncer de ojo y órbita, cáncer

genital femenino, hiperplasia nodular focal, cáncer de vesícula biliar, cáncer de antro gástrico, cáncer de fondo gástrico, gastrinoma, glioblastoma, glucagonoma, cáncer de corazón, hemangioblastoma, hemangioendotelioma, hemangioma, adenoma hepático, adenomatosis hepática, cáncer hepatobiliar, carcinoma hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de íleon, insulinooma, neoplasia intraepitelial, neoplasia de células escamosas interepiteliales, 5  
cáncer del conducto biliar intrahepático, carcinoma de células escamosas invasivas, cáncer de yeyuno, cáncer de articulaciones, Sarcoma de Kaposi, cáncer de pelvis, carcinoma de células grandes, cáncer de intestino grueso, leiomiomasarcoma, melanoma lentigo maligno, linfoma, cáncer genital masculino, melanoma maligno, tumor mesotelial maligno, meduloblastoma, meduloepitelioma, cáncer de meninges, cáncer mesotelial, carcinoma metastásico, cáncer de boca, carcinoma mucoepidemiode, mieloma múltiple, cáncer de músculos, cáncer de vía nasal, cáncer del sistema 10  
nervioso, adenocarcinoma neuroepitelial, melanoma nodular, cáncer de piel no epitelial, linfoma no Hodgkin, carcinoma de células de avena, cáncer oligodendrogial, cáncer de cavidad oral, osteosarcoma, adenocarcinoma seroso papilar, cáncer de pene, cáncer de faringe, tumor de hipófisis, plasmocitoma, pseudosarcoma, blastoma pulmonar, cáncer de recto, carcinoma de células renales, cáncer del sistema respiratorio, retinoblastoma, rdbomiosarcoma, sarcoma, carcinoma seroso, cáncer de seno, cáncer de piel, carcinoma de células pequeñas, 15  
cáncer de intestino delgado, cáncer de músculo liso, cáncer de tejido blando, tumor secretor de somatostatina, cáncer de columna, carcinoma de células escamosas, cáncer de músculo estriado, cáncer submesotelial, melanoma de extensión superficial, leucemia de células T, cáncer de lengua, carcinoma indiferenciado, cáncer de uréter, cáncer de uretra, cáncer de vejiga urinaria, cáncer del sistema urinario, cáncer de cuello uterino, cáncer de cuerpo uterino, melanoma uveal, cáncer de vagina, carcinoma verrugoso, VIPoma, cáncer de vulva, carcinoma bien diferenciado o 20  
tumor de Wilms.

En otras determinadas modalidades, el cáncer es linfoma no Hodgkin, tal como un linfoma de células B o un linfoma de células T. En determinadas modalidades, el linfoma no Hodgkin es un linfoma de células B, tal como un linfoma difuso de células B grandes, linfoma mediastínico primario de células B, linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, 25  
linfoma de células del manto, linfoma de células B de zona marginal, linfoma de células B de zona marginal extraganglionar, linfoma de células B de zona marginal ganglionar, linfoma de células B de zona marginal esplénica, linfoma de Burkitt, linfoma linfoplasmocítico, leucemia de células pilosas, o linfoma primario del sistema nervioso central (SNC). En otras determinadas modalidades, el linfoma no Hodgkin es un linfoma de células T, tal como un linfoma linfoblástico T precursor, linfoma periférico de células T, linfoma cutáneo de células T, linfoma 30  
angioinmunoblástico de células T, linfoma extraganglionar asesino natural/células T, linfoma de células T de tipo enteropatía, linfoma de células T tipo paniculitis subcutánea, linfoma anaplásico de células grandes o linfoma periférico de células T.

Tratamiento de trastornos respiratorios (no se reivindica)

35  
También se describe un método para tratar un trastorno respiratorio. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto 40  
enriquecido con deuterio es un compuesto que se describe en la presente descripción que tiene la configuración estereoquímica (S) en el estereocentro del anillo de tiazolidina-2,4-diona. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

45  
En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante administración pulmonar. En una modalidad más específica, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto que se describe en la presente descripción que tiene la configuración estereoquímica (S) en el estereocentro del anillo de tiazolidina-2,4-diona, y dicho compuesto se administra mediante administración pulmonar. En otra modalidad más específica, el 50  
compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I y dicho compuesto se administra mediante administración pulmonar.

En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante vías distintas de la administración pulmonar. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio se administra mediante administración oral, administración sublingual, administración sublabial, administración rectal, inyección, o 55  
administración transdérmica. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

En determinadas modalidades, el trastorno respiratorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, bronquitis, 60  
fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, cáncer de pulmón, o una afección respiratoria crónica. En determinadas modalidades, el trastorno respiratorio es enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, o una afección respiratoria crónica. En otras determinadas modalidades, el trastorno respiratorio es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En otras 65  
modalidades adicionales, el trastorno respiratorio es bronquitis, fibrosis quística, edema pulmonar, embolia pulmonar, neumonía, sarcoidosis pulmonar, silicosis, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria, síndrome de insuficiencia

respiratoria aguda, enfisema, bronquitis crónica, tuberculosis, o cáncer de pulmón. En determinadas modalidades, el asma es asma leve, asma moderada, asma grave, o asma resistente a esteroides.

Tratamiento de trastornos metabólicos (no se reivindica)

5 Se describe un método para tratar un trastorno metabólico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de hígado graso no alcohólico, hepatitis viral, cirrosis hepática, fibrosis hepática, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, resistencia a la insulina con depleción de células beta en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita que se trata con un glucocorticoide, dismetabolismo en pacientes en diálisis peritoneal, reducción de la secreción de insulina, distribución incorrecta de las células grasas pardas y las células grasas blancas, obesidad, o modulación incorrecta de los niveles de leptina. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, el trastorno metabólico se selecciona adicionalmente de una complicación de la diabetes. En determinadas modalidades, el trastorno metabólico es la enfermedad de hígado graso no alcohólico, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, o resistencia a la insulina con depleción de células beta en un paciente con hiperplasia suprarrenal congénita que se trata con un glucocorticoide. En determinadas modalidades, el trastorno metabólico es la enfermedad de hígado graso no alcohólico, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, depleción de células beta, reducción de la secreción de insulina, distribución incorrecta de células grasas pardas y las células grasas blancas, obesidad, o modulación incorrecta de los niveles de leptina. En otras determinadas modalidades, el trastorno metabólico es la enfermedad de hígado graso no alcohólico. En otras determinadas modalidades, el trastorno metabólico es la pérdida de células beta que se trata mediante la regeneración de células B. En otras determinadas modalidades, el trastorno metabólico es obesidad central, dislipidemia, o prediabetes.

Tratamiento de un síntoma de hepatitis (no se reivindica)

30 Se describe un método para tratar un síntoma de hepatitis. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar un síntoma de hepatitis. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II

Tratamiento de enfermedades cardiovasculares (no se reivindica)

40 También se describe un método para tratar una enfermedad cardiovascular. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar la enfermedad cardiovascular. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, la enfermedad cardiovascular es hipertensión, hiperlipidemia, aterosclerosis, función vascular incorrecta, dislipidemia, estenosis, reestenosis, infarto del miocardio, accidente cerebrovascular, hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable, o angina de pecho inestable. En otras determinadas modalidades, el trastorno cardiovascular es hemorragia intracraneal, síndrome coronario agudo, angina de pecho estable, o angina de pecho inestable.

50 También se describe un método para prevenir un accidente cerebrovascular en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para prevenir dicho accidente cerebrovascular.

55 El método de tratamiento o el método de prevención puede involucrar un paciente en riesgo de accidente cerebrovascular isquémico del sistema nervioso central, o puede involucrar un paciente en riesgo de accidente cerebrovascular debido a una enfermedad cardiovascular.

60 Reducción de la cantidad de triglicéridos o lipoproteínas de baja densidad (no se reivindica)

Se describe un método para reducir la cantidad de triglicéridos o lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para reducir la cantidad de triglicéridos o LDL en el paciente. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de

Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

5 En determinadas modalidades, el método proporciona una reducción de al menos el 1 %, 5 %, 10 %, o 25 % en la cantidad de triglicéridos o lipoproteínas de baja densidad (LDL) en el paciente.

Aumento de la cantidad de lipoproteína de alta densidad (no se reivindica)

10 También se describe un método para aumentar la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para aumentar la cantidad de HDL en el paciente. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

15 En determinadas modalidades, el método proporciona un aumento de al menos el 1 %, 5 %, 10 %, o 25 % en la cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un paciente.

20 Tratamiento de un trastorno inflamatorio o inmunomediado (no se reivindica)

25 Se describe un método para tratar un trastorno inflamatorio o inmunomediado seleccionado del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, choque séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno de la piel hiperproliferativo, un trastorno de la piel inflamatorio, rinitis (por ejemplo, rinitis alérgica), y una afección dermatológica. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, el trastorno inflamatorio o inmunomediado se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, choque séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno de la piel hiperproliferativo, un trastorno de la piel inflamatorio, y una afección dermatológica. En determinadas modalidades, el trastorno inflamatorio o inmunomediado se selecciona del grupo que consiste en enfermedad renal crónica, artritis, alopecia cicatricial primaria, fibrosis pulmonar, esclerosis múltiple, endotoxemia, sepsis, choque séptico, laminitis, enfermedad inflamatoria intestinal, colitis, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, vasculitis, pancreatitis crónica, un trastorno de la piel hiperproliferativo, un trastorno de la piel inflamatorio, y una afección dermatológica. En determinadas modalidades, la enfermedad renal crónica puede ser, por ejemplo, enfermedad renal poliquística (tal como autosómica dominante o autosómica recesiva).

Tratamiento de un trastorno dermatológico (no se reivindica)

45 Se describe un método para tratar un trastorno dermatológico seleccionado del grupo que consiste en psoriasis, dermatitis atópica, acné, leucoplasia, esclerodermia, y una neoplasia maligna de la piel. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

Modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias (no se reivindica)

55 Se describe un método para modular la expresión de una citocina proinflamatoria (por ejemplo, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , o IL-6) en un paciente que padece de un trastorno inflamatorio. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para modular la expresión de la citocina proinflamatoria. En determinadas modalidades, la citocina proinflamatoria es TNF $\alpha$ . En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

65 También se describe un método para modular la expresión de una citocina antiinflamatoria en un paciente que padece de un trastorno inflamatorio. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto

de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para modular la expresión de la citocina antiinflamatoria. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

5 Modulación de la función de los macrófagos (no se reivindica)

Se describe un método para modular la función de los macrófagos en un paciente que padece de una infección. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para modular la función de los macrófagos. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

15 Método para promover la cicatrización de heridas (no se reivindica)

También se describe un método para promover la cicatrización de heridas. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para promover la cicatrización de heridas. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

25 Tratamiento de los defectos de la piel (no se reivindica)

También se describe un método para tratar los defectos de la piel causados por la exposición a radiación ultravioleta. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar los defectos de la piel causados por la exposición a radiación ultravioleta. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

35 Método para modular la diferenciación de células madre (no se reivindica)

Se describe un método para modular la diferenciación de células madre, tal como en un paciente. El método comprende exponer una célula madre a un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para modular la diferenciación de células madre. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II. En determinadas modalidades, el método modula la diferenciación de células madre en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico.

45 Trastornos médicos adicionales (no se reivindica)

También se describe un método para tratar un trastorno seleccionado del grupo que consiste en rechazo de trasplante, deterioro funcional hepático, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndrome de Donohue, neuropatía óptica hereditaria de Leber, distrofia miotónica, ototoxicidad, enfermedad de Niemann Pick, atrofia óptica autosómica dominante, atrofia muscular bulbar espinal, síndrome de Mohr-Tranebjaerg, paraplejía espástica hereditaria, síndrome MELAS, enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (MIDD), sordera, resistencia a la insulina en un paciente que recibe hormona del crecimiento, y oftalmoplejía externa progresiva crónica con miopatía mitocondrial. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno. En determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula I. En otras determinadas modalidades, el compuesto enriquecido con deuterio es un compuesto de Fórmula II.

60 Prevención de trastornos médicos (no se reivindican todos)

También se describen métodos para prevenir un trastorno médico en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para prevenir el trastorno médico. El trastorno médico puede ser uno o más de los trastornos médicos que se mencionan anteriormente, tal como un trastorno neurológico (por ejemplo, enfermedad de

Alzheimer o enfermedad de Parkinson), cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas o carcinoma hepatocelular), un trastorno metabólico, un trastorno cardiovascular (por ejemplo, reajuste de la endoprótesis en pacientes con diabetes, reinfarto en pacientes con diabetes, o vasculopatía por aloinjerto cardíaco después de un trasplante de corazón), o un trastorno respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

5 Usos médicos adicionales (no se reivindican necesariamente)

También se describen métodos de uso de compuestos de la presente descripción para terapia que comprenden medicina regenerativa. También se describen métodos para tratar trastornos veterinarios, tal como laminitis, mediante el uso de un compuesto que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o Fórmula II, que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para tratar el trastorno veterinario.

Fabricación de medicamentos

15 Otro aspecto de la invención proporciona el uso de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción en la fabricación de un medicamento. El medicamento puede ser para tratar uno o más de los trastornos médicos que se describen en la presente descripción, tal como tratar un trastorno neurológico (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson), cáncer (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas o carcinoma hepatocelular), un trastorno metabólico, o un trastorno respiratorio (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Consideraciones de dosificación y terapia de combinación

25 Las dosis de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, varían dependiendo de factores tales como: indicación específica a tratar; edad y condición de un paciente; y cantidad de segundo agente activo que se usa, si lo hay. Generalmente, un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar en una cantidad de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1 g por día, o de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, y se puede ajustar en una forma convencional (por ejemplo, la misma cantidad que se administra cada día del tratamiento), en ciclos (por ejemplo, una semana con, una semana sin), o en una cantidad que aumenta o disminuye durante el curso del tratamiento. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg.

40 En otras modalidades adicionales, la dosis diaria puede ser de aproximadamente 1 mg a 5 mg, 5 mg a 10 mg, 10 mg a 20 mg, 20 mg a 35 mg, 35 mg a 50 mg, 50 mg a 75 mg, 75 mg a 100 mg, 100 mg a 125 mg, 125 mg a 150 mg, 150 mg a 175 mg, 175 mg a 200 mg, 200 mg a 225 mg, 225 mg a 250 mg, 250 mg a 275 mg, 275 mg a 300 mg, 300 mg a 325 mg, 325 mg a 350 mg, 350 mg a 375 mg, 375 mg a 400 mg, 400 mg a 425 mg, 425 mg a 450 mg, 450 mg a 475 mg o 475 mg a 500 mg. En determinadas modalidades, la dosificación diaria está en el intervalo de aproximadamente 1 mg a 50 mg, 50 mg a 100 mg, 100 mg a 150 mg, 150 mg a 200 mg, 200 mg a 250 mg, 250 mg a 300 mg, 300 mg a 350 mg, 350 mg a 400 mg o 400 mg a 500 mg. En otras modalidades adicionales, la dosis diaria es menor que aproximadamente 50 mg, 75 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg, 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, o 450 mg. En otras modalidades adicionales, la dosis diaria es menor que aproximadamente 125 mg, 150 mg o 175 mg.

50 A menos que se indique de cualquier otra manera, los compuestos que se describen en la presente descripción se pueden administrar mediante el uso de cualquier vía de administración médicamente aceptada. Por ejemplo, en determinadas modalidades, a menos que se indique de cualquier otra manera, el compuesto se administra mediante administración oral, inyección, o administración transdérmica. En una modalidad preferida, el compuesto se administra por vía oral.

55 En determinados aspectos, los agentes terapéuticos que se proporcionan en la presente descripción se administran cíclicamente a un paciente. La terapia cíclica involucra la administración de un agente activo por un período de tiempo, seguido de un descanso (es decir, la interrupción de la administración) por un período de tiempo, y la repetición secuencial de esta administración. La terapia cíclica puede reducir el desarrollo de resistencia a una o más de las terapias. Estos regímenes pueden evitar o reducir los efectos secundarios de una de las terapias, y/o mejorar la eficacia del tratamiento.

65 En consecuencia, en otro aspecto, un compuesto que se proporciona en la presente descripción se administra diariamente en una dosis única o dividida en un ciclo de cuatro a seis semanas con un período de descanso de aproximadamente una semana o dos semanas. La terapia cíclica permite adicionalmente aumentar la frecuencia, el número, y la duración de los ciclos de dosificación. Por tanto, otro aspecto abarca la administración de un compuesto que se proporciona en la presente descripción por más ciclos de los típicos cuando se administra solo. En otro aspecto

adicional, un compuesto que se proporciona en la presente descripción se administra por un mayor número de ciclos que los que típicamente causarían toxicidad limitante de la dosis en un paciente al que tampoco se le administra un segundo ingrediente activo.

5 En otro aspecto, un compuesto que se proporciona en la presente descripción se administra diaria y continuamente por tres o cuatro semanas a una dosis de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg por día, seguido de un descanso de una o dos semanas. En otras modalidades, la dosis puede ser de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg, o de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 20 mg, seguido de un descanso.

15 En otro aspecto, un compuesto que se proporciona en la presente descripción y un segundo ingrediente activo se administran por vía oral o parenteral, con la administración del compuesto que se proporciona en la presente descripción que aparece antes del (por ejemplo, aproximadamente 30 a 60 minutos) segundo ingrediente activo, durante un ciclo de cuatro a seis semanas. En determinadas modalidades, el compuesto y el segundo agente activo se administran como una dosis única o se administran por separado. En otro aspecto, la combinación de un compuesto que se proporciona en la presente descripción y un segundo ingrediente activo se administra mediante infusión intravenosa durante aproximadamente 90 minutos en cada ciclo.

Típicamente, el número de ciclos durante los que se administra la combinación del tratamiento a un paciente será de aproximadamente uno a aproximadamente 24 ciclos, de aproximadamente dos a aproximadamente 16 ciclos o de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro ciclos.

#### 25 Terapia de combinación

Un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede combinar con otros compuestos farmacológicamente activos ("segundos agentes activos") en métodos y composiciones que se proporciona en la presente descripción. Determinadas combinaciones pueden funcionar sinérgicamente en el tratamiento de tipos particulares de enfermedades o trastornos, y afecciones y síntomas que se asocian con tales enfermedades o trastornos. Un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, también puede funcionar para aliviar los efectos adversos que se asocian con determinados segundos agentes activos, y viceversa.

35 Se pueden usar uno o más segundos ingredientes o agentes activos en los métodos y composiciones que se proporcionan en la presente descripción. Los segundos agentes activos pueden ser moléculas grandes (por ejemplo, proteínas) o moléculas pequeñas (por ejemplo, moléculas sintéticas inorgánicas, organometálicas u orgánicas).

40 En determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un segundo agente terapéutico para tratar un trastorno metabólico, tal como metformina, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa IV (por ejemplo, sitagliptina, vildagliptina, o similares), una estatina (por ejemplo, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, tal como atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, mevastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, o una combinación de los mismos), un agonista de GLP-1, un agonista de GLP-2, o un inhibidor de SGLT2. Como se aprecia, la terapia de combinación puede comprender más de dos agentes terapéuticos, tal como cuando se administra al paciente una combinación de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y al menos dos de los agentes mencionados anteriormente para tratar un trastorno metabólico.

50 En otras determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un agente diurético, tal como hidroclorotiazida.

55 En otras determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un segundo agente terapéutico para tratar hipertensión, diabetes o un trastorno inflamatorio. El segundo agente terapéutico puede ser uno que limita la actividad del sistema renina-angiotensina, tal como un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, un inhibidor de la ECA, tal como ramipril, captopril, enalapril, o similares), un bloqueador del receptor de angiotensina (por ejemplo, candesartán, losartán, olmesartán o similares), o un inhibidor de renina. Alternativamente, el segundo agente terapéutico puede limitar la hipertensión por medios alternativos, tales como un bloqueador del receptor beta-adrenérgico o un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipino).

60 En otras determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un agonista de glucocorticoides. Tal terapia de combinación puede ser particularmente útil para tratar un trastorno inflamatorio, tal como la terapia para suprimir una respuesta inmune, prevenir el rechazo del trasplante y, tratar una enfermedad autoinmune. Los trastornos ilustrativos incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus, miastenia gravis, distrofia muscular, vasculitis, esclerosis múltiple, enfermedad

pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento de reacciones alérgicas agudas, y rechazo de trasplantes. En otras determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un segundo agente terapéutico para tratar una enfermedad renal. Las ilustraciones de tales segundos agentes terapéuticos incluyen aquellos que aumentan el AMPK o comprenden un agonista beta-adrenérgico. Los agonistas beta-adrenérgicos ilustrativos incluyen, por ejemplo, un agonista beta-1-adrenérgico, un agonista beta-2-adrenérgico, un agonista beta-3-adrenérgico, o una combinación de los mismos. En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico es noradrenalina, isoprenalina, dobutamina, salbutamol, levosalbutamol, terbutalina, pirbuterol, procaterol, metaproterenol, fenoterol, mesilato de bitolterol, salmeterol, formoterol, bambuterol, clenbuterol, indacaterol, L-796568, amibegronol isoproterenol, albuterol, metaproterenol, arbutamina, befunolol, bromoacetilalprenololmentano, broxaterol, cimaterol, cirazolina, denopamina, dopexamina, epinefrina, etilefrina, hexoprenalina, higenamina, isoetarina, isoxsuprina, mabuterol, metoxifenamina, nilidrina, oxifedrina, prenalterol, ractopamina, reproterol, rimiterol, ritodrina, tretoquinol, tulobuterol, xamoterol, zilpaterol, zinterol, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos; o una combinación de cualquiera de los anteriores.

En otras determinadas modalidades, la terapia de combinación comprende un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción y un segundo agente terapéutico para tratar el cáncer. Los segundos agentes terapéuticos ilustrativos para tratar el cáncer incluyen, por ejemplo, un agente alquilante, un antimetabolito (es decir, una molécula que impide la síntesis de ADN y/o ARN), un agente antimicrotúbulos, un inhibidor de la topoisomerasa, un antibiótico citotóxico, un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, radioterapia antineoplásica, o un modulador de la proteína de muerte programada 1 (PD-1) (por ejemplo, un inhibidor). En determinadas modalidades, el segundo agente terapéutico para tratar el cáncer es azacitidina, azatioprina, bleomicina, carboplatino, capecitabina, carmustina, cisplatino, clorambucilo, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, epirubicina, epotilona, etopósido, fluorouracilo, fulvestrant, gemcitabina, hidroxiurea, idarrubicina, imatinib, lomustina, mecloretamina, mercaptopurina, metotrexato, mitoxantrona, oxaliplatino, paclitaxel, pemetrexed, procarbazona, raloxifeno, tenipósido, temozolomida, tamoxifeno, toremifeno, valrubicina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otras modalidades adicionales, el segundo agente terapéutico para tratar el cáncer es el abraxano, acivicina, aclarrubicina, clorhidrato de acodazol, acronina, adozelesina, aldesleucina, altretamina y ambomicina; acetato de ametantrona; amrubicina; amsacrina; anastrozol; antramincina; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; benzodepa; bicalutamida; clorhidrato de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; sulfato de bleomicina; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; clorhidrato de carubicina; carzelesina; cedefmgol; celecoxib; clorambucil; cirolemicina; cisplatino; cladribina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dactinomicina; clorhidrato de daunorrubicina; decitabina; dexormaplatino; de aguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; clorhidrato de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato; clorhidrato de eflomitina; elsamitrucina; enloplatm; enromato; epipropidina; clorhidrato de epirubicina; erbulozol; clorhidrato de esorubicina; estramustina; fosfato de estramustina sódica; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; clorhidrato de fadrozol; fazarabina; fenretinida; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flurocitabina; fosquidona; fostriecina sódica; gemcitabina; clorhidrato de gemcitabina; herceptina; hidroxiurea; clorhidrato de idarrubicina; ifosfamida; ilmofosina; iuproplatin; irinotecán; clorhidrato de irinotecán; acetato de lanreótida; lapatinib; letrozol; acetato de leuprolida; clorhidrato de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; clorhidrato de losoxantrona; masoprocol; maytansina; clorhidrato de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogaril; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcin; mitocromina; mitogillina; mitomalcina; mitomicina; mitospera; mitotano; clorhidrato de mitoxantrona; ácido micofenólico; nocodazol; nogalamicina; ormaplatina; oxisuran; paclitaxel; pegaspargase; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; piposulfán; clorhidrato de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfímero de sodio; portiromicina; prednimustina; clorhidrato de procarbazona; puomicina; clorhidrato de puomicina; pirazofurina; riboprina; romidepsina; safingol; clorhidrato de safingol; semustina; simtrazeno; esparfosato de sodio; sparsomicina; clorhidrato de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; un tratamiento con células madre; estreptomincina; estreptozocina; sulofenur; talisomicina; tecogalan de sodio; taxotere; tegafur; clorhidrato de teloxantrona; temporfina; tenipósido; teroxirona; testolactona; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; citrato de toremifeno; acetato de trestolona; fosfato de tricribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; clorhidrato de tubulozole; mostaza uracilo; uredepa; vapreotida; verteporfina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorozole; zeniplatino; zinostatina; o clorhidrato de zorrubicina.

La administración de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el segundo o los segundos agentes activos a un paciente pueden aparecer simultánea o secuencialmente mediante la misma o diferentes vías de administración. La idoneidad de una vía de administración particular que se emplea para un agente activo particular dependerá del propio agente activo (por ejemplo, si se puede administrar por vía oral sin descomponerse antes de entrar en el torrente sanguíneo) y de la enfermedad que se trata. Una vía de administración para los compuestos que se proporcionan en la presente descripción es la oral. Las vías

de administración para los segundos agentes o ingredientes activos son conocidas por los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (60ª Ed., 2006).

### III. Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o II, y un portador farmacéuticamente aceptable. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto enriquecido con deuterio que se describe en la presente descripción, tal como un compuesto de Fórmula I o II, que se formula junto con uno o más portadores (aditivos) y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Como se describe en detalle más abajo, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas que se adaptan para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, líquidos (soluciones acuosas o no acuosas o suspensiones), tabletas (por ejemplo, aquellos que se destinan a la absorción bucal, sublingual y/o sistémica), bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; (2) administración parenteral mediante, por ejemplo, inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche o nebulizador de liberación controlada que se aplica a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; o (8) por vía nasal.

Las composiciones farmacéuticas se pueden usar en la preparación de formas de dosificación unitarias individuales. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que se proporcionan en la presente descripción comprenden un compuesto que se proporciona en la presente descripción, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación se pueden comprender adicionalmente uno o más excipientes. Adicionalmente, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se proporcionan en la presente descripción pueden comprender uno o más ingredientes activos adicionales. Se describen anteriormente ejemplos de segundos ingredientes activos opcionales o adicionales.

Las formas de dosificación unitarias individuales que se proporcionan en la presente descripción son adecuadas para la administración oral, mucosa (por ejemplo, nasal, sublingual, vaginal, bucal, o rectal), parenteral (por ejemplo, subcutáneo, intravenoso, inyección en bolo, intramuscular, o intraarterial), tópica (por ejemplo, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas), transdérmica o transcutánea a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a: tabletas; comprimidos; cápsulas, tales como cápsulas de gelatina elástica blanda; bolsas; píldoras; grageas; dispersiones; supositorios; polvos; aerosoles (por ejemplo, nebulizadores nasales o inhaladores); geles; formas de dosificación líquida adecuadas para la administración oral o mucosa a un paciente, que incluyen suspensiones (por ejemplo, suspensiones líquidas acuosas o no acuosas, emulsiones de aceite en agua, o emulsiones líquidas de agua en aceite), soluciones, y elixires; formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente; gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas adecuadas para administración tópica; y sólidos estériles (por ejemplo, sólidos cristalinos o amorfos) que se pueden reconstituir para proporcionar formas de dosificación líquidas adecuadas para la administración parenteral a un paciente.

La composición, forma, y tipo de formas de dosificación variarán típicamente dependiendo de su uso. Por ejemplo, una forma de dosificación que se usa en el tratamiento agudo de una enfermedad puede contener cantidades más grandes de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación que se usa en el tratamiento crónico de la misma enfermedad. De forma similar, una forma de dosificación parenteral puede contener cantidades más pequeñas de uno o más de los ingredientes activos que comprende que una forma de dosificación oral que se usa para tratar la misma enfermedad. Estas y otras formas en las que se usan formas de dosificación específicas variarán entre sí y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

La idoneidad de un excipiente particular puede depender de los ingredientes activos específicos en la forma de dosificación. Por ejemplo, la descomposición de algunos ingredientes activos se puede acelerar mediante algunos excipientes tal como lactosa, o cuando se exponen al agua. Los ingredientes activos que comprenden aminos primarios o secundarios son particularmente susceptibles a tal descomposición acelerada. En consecuencia, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que contienen poca, si la hay, lactosa u otros mono o disacáridos. Como se usa en la presente descripción, el término "libre de lactosa" significa que la cantidad de lactosa presente, si la hay, es insuficiente para aumentar sustancialmente la velocidad de degradación de un ingrediente activo. Las composiciones libres de lactosa pueden comprender excipientes que son bien conocidos en la técnica y se mencionan, por ejemplo, en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) 25-NF20 (2002). En general, las composiciones libres de lactosa comprenden ingredientes activos, un aglutinante/relleno, y un lubricante en cantidades farmacéuticamente compatibles y farmacéuticamente aceptables. En otro aspecto, las formas de dosificación libres de lactosa comprenden ingredientes activos, celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, y estearato de magnesio.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden ingredientes activos. Se pueden preparar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras mediante el uso de ingredientes anhidros o que contienen baja hidratación y condiciones de baja hidratación o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación que comprenden lactosa y al menos un ingrediente activo que comprende una amina primaria o secundaria son preferentemente anhidras si se espera contacto sustancial con hidratación y/o humedad durante la fabricación, envase y/o almacenamiento. Se debe preparar y almacenar una composición farmacéutica anhidra de forma tal que se mantenga su naturaleza anhidra. Por consiguiente, las composiciones anhidras se envasan, en otro aspecto, mediante el uso de materiales conocidos para prevenir la exposición al agua, de forma tal que se pueden incluir en kits de formulario adecuados. Los ejemplos de envases adecuados incluyen, pero no se limitan a, láminas, plásticos, recipientes de dosis (por ejemplo, viales), envases tipo blíster, y envases de tiras herméticamente sellados.

También se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más compuestos que reducen la velocidad por la que se descompondrá un ingrediente activo. Tales compuestos, que se denominan en la presente descripción "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tales como ácido ascórbico, tampones de pH, o tampones de sal.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades y tipos específicos de ingredientes activos en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, pero que no se limitan a, la vía por la que se administrará a los pacientes. En otro aspecto, las formas de dosificación comprenden un compuesto que se proporciona en la presente descripción en una cantidad de aproximadamente 0,10 a aproximadamente 500 mg. Los ejemplos de dosificación incluyen, pero no se limitan a, 0,1, 1, 2, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 25, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 mg.

En otro aspecto, las formas de dosificación comprenden el segundo ingrediente activo en una cantidad de 1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 350 mg, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg. Por supuesto, la cantidad específica del segundo agente activo dependerá del agente específico que se usa, las enfermedades o trastornos que se tratan o controlan, y la cantidad o cantidades de un compuesto que se proporciona en la presente descripción, y cualquier agente activo adicional opcional que se administra simultáneamente al paciente.

Las composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración oral se pueden proporcionar como formas de dosificación discretas, tales como, pero que no se limitan a, tabletas (por ejemplo, tabletas masticables), comprimidos, cápsulas, y líquidos (por ejemplo, jarabes saborizados). Tales formas de dosificación contienen cantidades predeterminadas de ingredientes activos, y se pueden preparar mediante métodos de farmacia bien conocidos por los expertos en la técnica. Ver generalmente, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª ed., Mack Publishing, Easton PA (1990).

Las formas de dosificación oral que se proporcionan en la presente descripción se preparan mediante la combinación de los ingredientes activos en una mezcla íntima con al menos un excipiente de acuerdo con las técnicas de composición farmacéutica convencionales. Los excipientes pueden tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación que se desea para la administración. Por ejemplo, los excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación de líquido o aerosol oral incluyen, pero no se limitan a, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes y agentes colorantes. Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en formas de dosificación orales sólidas (por ejemplo, polvos, tabletas, cápsulas, y comprimidos) incluyen, pero no se limitan a, almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, y agentes desintegrantes.

En otro aspecto, la invención proporciona formas de dosificación oral que son tabletas o cápsulas, en cuyo caso se emplean excipientes sólidos. En otro aspecto, las tabletas se pueden revestir mediante técnicas estándar acuosas o no acuosas. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación se preparan mediante la mezcla uniforme e íntima de los ingredientes activos con portadores líquidos, portadores sólidos que se dividen finamente, o ambos, y después dando forma al producto en la presentación que se desea si es necesario.

Por ejemplo, una tableta se puede preparar mediante compresión o moldeo. Las tabletas que se comprimen se pueden preparar mediante la compresión en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, que se mezclan opcionalmente con un excipiente. Las tabletas que se moldean se pueden producir mediante el moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo que se humecta con un diluyente líquido inerte.

Los ejemplos de excipientes que se pueden usar en formas de dosificación oral que se proporcionan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, rellenos, desintegrantes, y lubricantes. Los aglutinantes adecuados para su uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata, u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y sus derivados

(por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, (por ejemplo, números 2208, 2906, 2910), celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

5 Ejemplos de rellenos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que se proporcionan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo), celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o relleno en las composiciones farmacéuticas está, en otro aspecto, presente de aproximadamente 50 a aproximadamente 99 por ciento en peso de la composición farmacéutica o forma de dosificación.

15 Los desintegrantes se pueden usar en las composiciones para proporcionar tabletas que se desintegran cuando se exponen a un medio ambiente acuoso. Las tabletas que contienen demasiado desintegrante se pueden desintegrar durante el almacenamiento, mientras aquellas que contienen muy poco no se pueden desintegrar a la velocidad que se desea o bajo las condiciones que se desean. Por tanto, se puede usar una cantidad suficiente de desintegrante que no sea ni demasiado ni muy poco para alterar de forma gradual la liberación de los ingredientes activos para formar formas de dosificación orales sólidas. La cantidad de desintegrante que se usa varía en base al tipo de formulación, y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas comprenden de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de desintegrante, o de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de desintegrante. Los disgregantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido algínico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas, y mezclas de los mismos.

25 Los lubricantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz, y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laurato de etilo, agar, y mezclas de los mismos. Los lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice Syloid® (AEROSIL200, fabricado por W. R. Grace Co. de Baltimore, MD), un aerosol coagulado de sílice sintética (comercializado por Degussa Co. de Piano, TX), CAB-O-SIL® (un producto de dióxido de silicio pirogénico vendido por Cabot Co. de Boston, MA), y mezclas de los mismos. Si se usan, los lubricantes se pueden usar en una cantidad menor que aproximadamente 1 por ciento en peso de las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación en las que se incorporan.

40 En otro aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende un compuesto que se proporciona en la presente descripción, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, ácido esteárico, sílice coloidal anhidro y gelatina.

45 Los ingredientes activos que se proporcionan en la presente descripción también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o mediante dispositivos de suministro que son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se describen en las patentes de los Estados Unidos número 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; y 5,733,566. Tales formas de dosificación se pueden usar para proporcionar una liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos mediante el uso de, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, revestimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación que se desea en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen las que se describen en la presente descripción, se pueden seleccionar fácilmente para su uso con los agentes activos que se proporcionan en la presente descripción. En otro aspecto, la invención proporciona formas de dosificación unitarias únicas adecuadas para la administración oral tales como, pero que no se limitan a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel, y comprimidos que se adaptan para liberación controlada.

55 Las formas de dosificación parenteral se pueden administrar a pacientes mediante varias vías que incluyen, pero no se limitan a, subcutánea, intravenosa (que incluye la inyección en bolo), intramuscular, e intraarterial. La administración de una forma de dosificación parenteral evita las defensas naturales del paciente frente a los contaminantes y, por tanto, en estos aspectos, las formas de dosificación parenteral son estériles o capaces de ser estériles antes de la administración a un paciente. Los ejemplos de formas de dosificación parenteral incluyen, pero no se limitan a, soluciones listas para inyección, productos secos listos para disolverse o suspenderse en un vehículo farmacéuticamente aceptable para inyección, suspensiones listas para inyección, y emulsiones. Los vehículos adecuados que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación parenteral son bien conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a: agua para inyección USP; vehículos acuosos tales como, pero que no se limitan a, inyección de cloruro de sodio, inyección de Ringer, inyección de dextrosa, inyección de dextrosa y cloruro de sodio, e inyección de lactato de Ringer; vehículos miscibles en agua tales como, pero que no

se limitan a, alcohol etílico, polietilenglicol, y polipropilenglicol; y vehículos no acuosos tales como, pero que no se limitan a, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, oleato de etilo, miristato de isopropilo, y benzoato de bencilo.

5 Los compuestos que aumentan la solubilidad de uno o más de los ingredientes activos que se describen en la presente descripción también se pueden incorporar en las formas de dosificación parenteral. Por ejemplo, la ciclodextrina y sus derivados se pueden usar para aumentar la solubilidad de un compuesto que se proporciona en la presente descripción. Ver, por ejemplo, la patente de los Estados Unidos número 5,134,127.

10 Las formas de dosificación tópicas y mucosas que se proporcionan en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, nebulizadores, aerosoles, soluciones, emulsiones, suspensiones, gotas oculares u otras preparaciones oftálmicas, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación adecuadas para tratar los tejidos de las mucosas dentro de la cavidad oral se pueden formular como enjuagues bucales o como geles orales.

15 Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden usar para proporcionar formas de dosificación tópicas y mucosas que se abarcan en la presente descripción son bien conocidos por los expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición o forma de dosificación farmacéutica dada. En otro aspecto, los excipientes incluyen, pero no se limitan a, agua, acetona, etanol, etilenglicol, propilenglicol, butano-1,3-diol, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite mineral, y mezclas de los mismos para formar soluciones, emulsiones o geles, que son no tóxicos y farmacéuticamente aceptables. También se pueden añadir hidratantes o humectantes a composiciones farmacéuticas y formas de dosificación. Los ejemplos de ingredientes adicionales son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990).

20 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. También, la polaridad de un portador de solvente, su fuerza iónica, o tonicidad se pueden ajustar para mejorar el suministro. También se pueden añadir compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar la hidrofiliidad o lipofilia de uno o más ingredientes activos para mejorar el suministro. En otros aspectos, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agente emulsionante o surfactante, o como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. En otros aspectos, las sales de los ingredientes activos se pueden usar para ajustar más las propiedades de la composición que resulta.

35 En otro aspecto, los ingredientes activos que se proporcionan en la presente descripción no se administran a un paciente al mismo tiempo o mediante la misma vía de administración. En otro aspecto, se proporcionan kits que pueden simplificar la administración de cantidades apropiadas de ingredientes activos.

40 Se describe un kit que comprende una forma de dosificación de un compuesto que se proporcionan en la presente descripción. Los kits pueden comprender adicionalmente ingredientes activos adicionales o un mutante farmacológicamente activo o derivados del mismo, o una combinación de los mismos. Los ejemplos de los ingredientes activos adicionales incluyen, pero no se limitan a, aquellos que se describen en la presente descripción. En otros aspectos, los kits pueden comprender adicionalmente dispositivos que se usan para administrar los ingredientes activos. Los ejemplos de tales dispositivos incluyen, pero no se limitan a, jeringas, bolsas de goteo, parches, e inhaladores.

#### IV. Definiciones

50 Para facilitar la comprensión de la presente invención, se definen un número de términos y frases más abajo.

El término "compuesto" se refiere a una cantidad de moléculas que es suficiente para pesar, probar su identidad estructural, y tener un uso demostrable (por ejemplo, una cantidad que puede ser mostrada que es activa en un ensayo, una prueba *in vitro*, o prueba *in vivo*, o una cantidad que se puede administrar a un paciente y proporcionar un beneficio terapéutico).

55 A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una D se menciona específicamente en una posición o es mostrada en una fórmula, esta D representa una mezcla de hidrógeno y deuterio donde la cantidad de deuterio es aproximadamente 100 % (es decir, la abundancia de deuterio varía de mayor que 90 % hasta 100 %). En determinadas modalidades, la abundancia de deuterio en D es del 95 % al 100 %, o del 97 % al 100 %.

60 El término "paciente" se refiere a organismos que se van a tratar mediante los métodos que se describen. Tales organismos incluyen preferentemente, pero no se limitan a, mamíferos (por ejemplo, murinos, simios, equinos, bovinos, porcinos, caninos, felinos, y similares), y con mayor preferencia incluyen humanos.

65

Como se usa en la presente descripción, el término "cantidad efectiva" se refiere a la cantidad de un compuesto suficiente para lograr resultados beneficiosos o que se desean. Se puede administrar una cantidad efectiva en una o más administraciones, aplicaciones o dosificaciones y no se pretende limitar a una formulación o vía de administración particular. Como se usa en la presente descripción, el término "tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular, mejorar o eliminar, que resulta en la mejora de la afección, enfermedad, trastorno, y similares, o mejorar un síntoma de los mismos.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" incluye una cantidad de un compuesto de la invención que es efectivo cuando se administra solo o en combinación para tratar la afección o trastorno que se desea. "Cantidad terapéuticamente efectiva" incluye una cantidad de la combinación de compuestos que se reivindica que es efectiva para tratar la afección o trastorno que se desea. La combinación de compuestos puede ser aditiva y es preferentemente una combinación sinérgica. La sinergia, como se describe, por ejemplo, por Chou y Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, aparece cuando el efecto de los compuestos cuando se administran en combinación es mayor que el efecto aditivo de los compuestos cuando se administran solos como un único agente. En general, un efecto sinérgico se demuestra más claramente a concentraciones subóptimas de los compuestos. La sinergia puede ser en términos de menor incidencia de efectos secundarios adversos y/o toxicidad, aumento de la eficacia, o algún otro efecto beneficioso de la combinación en comparación con los componentes individuales.

"Sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos que se describen en donde el compuesto de origen se modifica mediante la producción de sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de los residuos básicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de amonio cuaternario convencionales del compuesto de origen que se forma, por ejemplo, de ácidos inorgánicos no tóxicos u orgánicos. Estas sales se pueden preparar in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o mediante la reacción por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido inorgánico u orgánico adecuado, y que aísla la sal que se forma por tanto durante la purificación posterior. Por ejemplo, tales sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, aquellas que se derivan de ácidos inorgánicos u orgánicos seleccionados de 1,2-etanodisulfónico, 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietanosulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, bisulfúrico, carbónico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicoliarsanílico, hexilresorcínico, hidrábico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, napsílico, naftálico, nítrico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico y valérico. (Ver, por ejemplo, Berge y otros (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19.). En determinadas modalidades, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de ácido clorhídrico.

Para uso terapéutico, se contempla que las sales de los compuestos de la presente invención sean farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables también pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición farmacéutica" se refiere a la combinación de un agente activo con un portador, inerte o activo, que produce la composición especialmente adecuada para uso diagnóstico o terapéutico *in vivo* o *ex vivo*.

Como se usa en la presente descripción, el término "portador farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquiera de los portadores farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones (por ejemplo, tal como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite), y varios tipos de agentes humectantes. Las composiciones también pueden incluir estabilizantes y conservantes. Para ejemplos de portadores, estabilizadores y adyuvantes, ver, por ejemplo, Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975].

A lo largo de la descripción, donde se describe que las composiciones tienen, incluyen, o comprenden componentes específicos, o donde se describen procesos y métodos que tienen, incluyen, o comprenden etapas específicas, se contempla que, adicionalmente, existen composiciones de la presente invención que consisten esencialmente en, o consisten en, los componentes que se mencionan, y que existen procesos y métodos que consisten esencialmente en, o consisten en, las etapas del proceso que se mencionan.

Como cuestión general, si una variable no se acompaña de una definición, después la definición anterior de la variable controla.

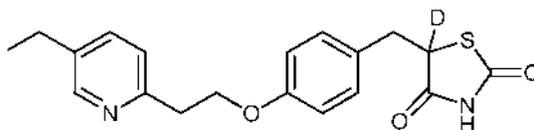
Finalmente, la invención se puede modular en otras formas específicas, siempre que se cubran por las reivindicaciones. Esta invención abarca todas las combinaciones de aspectos y modalidades de la invención que se indican en la presente descripción. Se entiende que todos y cada uno de los aspectos de la invención se pueden tomar junto con cualquier otro aspecto y/o modalidad para describir aspectos adicionales. También se debe entender que cada elemento individual de los aspectos pretende ser tomado individualmente como su propio aspecto independiente.

Además, cualquier elemento de un aspecto se destina a combinarse con todos y cada uno de los otros elementos de cualquier aspecto para describir un aspecto adicional.

### Ejemplos

5 La invención que se describe generalmente ahora se entenderá más fácilmente con referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen simplemente con el propósito de ilustrar determinados aspectos y modalidades de la presente invención, y no pretenden limitar la invención.

10 Ejemplo 1 - Preparación de pioglitazona racémica deuterada, (rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona)



20 La sal de ácido clorhídrico de rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (es decir, clorhidrato de pioglitazona) (1,5 g, 3,8 mmol) se coloca en un matraz de fondo redondo de 250 mL que se seca en horno. Se añadieron dimetilsulfóxido perdeuterado (*d*<sub>6</sub>-DMSO, 18 mL) y trietilamina (1,596 ml, 11,5 mmol, 3 equiv.), seguidos de metanol perdeuterado (*d*<sub>4</sub>-MeOH, 14 mL). La suspensión que resulta se agita a temperatura ambiente mientras se monitoriza mediante LC-MS. Después de 90 horas, se añadieron *d*<sub>6</sub>-DMSO (12 mL) y *d*<sub>4</sub>-MeOH (16 mL) para disolver  
25 el sólido restante. Después de otras 18 horas (108 horas en total), el análisis LC-MS mostró una incorporación de deuterio casi completa con % D = 98,3 % en el centro quiral. La mezcla se concentró bajo presión reducida, después el concentrado se enfrió a 0 °C y se diluyó con agua fría (200 mL). El sólido blanco que se formó se filtró. El filtrado se extrajo con éter (2 x 200 mL), y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se filtraron. El sólido blanco se combinó con el filtrado. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se secó  
30 durante la noche *in vacuo* para dar 1,292 g (3,61 mmol) de rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona como un sólido blanco. Rendimiento total: 1,292 g (3,61 mmol, 95 %), % D = 98 % en el centro quiral.

35 Ejemplo 2 - Aislamiento de pioglitazona deuterada enantiopura (*r*) y pioglitazona deuterada (*s*), ((5*r*)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona y (5*s*)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona)

40 Se disolvió rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (413 mg, 1,155 mmol) en 30 mL de acetonitrilo y 2-propanol (1:1 v/v). Se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 225 µL) y se separaron los enantiómeros (2 mL por corrida) por cromatografía de fluidos supercríticos mediante el uso de una columna ChiralPak AD-H (21 x 250 mm) y una fase móvil de acetonitrilo al 30 %:2-propanol (1:1 v/v) en dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>). Los picos se detectaron mediante su señal UV a 254 nm. Las fracciones que contenían cada enantiómero se agruparon y evaporaron. La pureza y el exceso enantiomérico (% ee) se determinaron mediante cromatografía de fluidos supercríticos mediante el uso de una columna analítica ChiralPak AD-H (4,6 x 100 mm) y la misma fase móvil. El  
45 rendimiento total fue de 405,3 mg (1,134 mmol, 98 %). La configuración absoluta de cada enantiómero se determinó mediante la medición de su rotación específica en dioxano y después se comparó con los datos de rotación específicos que ya se publicaron para los enantiómeros de pioglitazona y pioglitazona deuterada (ver las publicaciones de solicitud de Patente Internacional números WO 2010/015818 y WO 2010/150014). Los datos de caracterización física para cada enantiómero se proporcionan más abajo.

50 (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (es decir, pioglitazona deuterada (S)): 214,2 mg (0,599 mmol), 99,6 % de pureza (UV, 220 nm), 99,0 % de ee: LC/MS: 358,26 (M+1) (> 99 % de incorporación de deuterio en el centro quiral); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 4,29 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,28 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,12 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,03 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz), 2,58 (q, 2H, *J* = 7,7 Hz), 1,16 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); rotación específica [α]<sub>D</sub> = -72,4 ° (c 0,5, 19 °C, dioxano).

60 (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (es decir, pioglitazona deuterada (R)): 191,1 mg (0,535 mmol), 100 % de pureza (UV, 220 nm), 100 % de ee: LC/MS: 358,26 (M+1) (> 99 % de incorporación de deuterio en el centro quiral); RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, *d*<sub>6</sub>-DMSO) δ (ppm): 8,34 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,25 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 7,11 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 4,29 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,28 (d, 1H, *J* = 13,2 Hz), 3,12 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,03 (d, 1H, *J* = 14,4 Hz), 2,58 (q, 2H, *J* = 7,7 Hz), 1,16 (t, 3H, *J* = 7,5 Hz); rotación específica [α]<sub>D</sub> = + 94,3 (c 0,5, 19 °C, dioxano).

65 Ejemplo 3 - Actividad agonista de PPARγ

Se evaluó la actividad agonista de pioglitazona deuterada hacia el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) en dos experimentos separados. Los procedimientos experimentales y los resultados del primer experimento se proporcionan en la Parte I más abajo. Los procedimientos experimentales y los resultados del segundo experimento se proporcionan en la Parte II más abajo. Una discusión de los resultados de cada experimento se proporciona en la Parte III más abajo.

Parte I - Análisis de la actividad agonista de PPAR $\gamma$  de (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-S-pio) y (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-R-pio)

Se evaluó la actividad agonista de los enantiómeros de 5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona en el receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ ) en el ensayo de reclutamiento del coactivador PPAR $\gamma$  del complejo de proteínas que se asocian al receptor de tiroides, componente de 220 kDa (TRAP220) que se realiza en Cerep (Francia). En resumen, se preincubó una mezcla de PPAR $\gamma$  marcado y coactivador TRAP220 marcado a temperatura ambiente por 30 minutos en presencia de un aceptor fluorescente dirigido a TRAP220 y un compuesto de prueba. Después se añadió un donante fluorescente dirigido a TRAP220 y la mezcla se incubó por 120 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se midió la señal de fluorescencia y los resultados se expresaron como porcentaje del control (rosiglitazona 10  $\mu$ M). Se generó una curva de respuesta a la dosis para cada enantiómero y los datos experimentales se analizaron mediante el uso del modelo no lineal log(agonista) frente a respuesta (tres parámetros) en GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA), con una pendiente de Hill fija de 1.

La (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (es decir, pioglitazona deuterada (S)) fue la más potente (CE<sub>50</sub> = 707 nM) y dio el reclutamiento máximo más alto de coactivador (106 %). (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (es decir, pioglitazona deuterada (R)) fue menos potente (CE<sub>50</sub> = 4,4  $\mu$ M) con sólo 29 % de reclutamiento máximo de coactivador en comparación con rosiglitazona.

Parte II - Análisis de la actividad agonista de PPAR $\gamma$  de *rac*-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-*rac*-pio); (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-S- pio); y (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-R -pio)

Se evaluó la actividad agonista de PPAR $\gamma$  de los siguientes compuestos en el ensayo de reclutamiento del coactivador PPAR $\gamma$  del complejo de proteínas que se asocian al receptor de tiroides, componente de 220 kDa (TRAP220) que se realiza en Cerep (Francia):

- *rac*-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidina-2,4-diona
- (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona
- (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona.

El procedimiento experimental involucra someter una mezcla de PPAR $\gamma$  marcado y coactivador TRAP220 marcado a preincubación con un aceptor fluorescente a temperatura ambiente por 30 minutos en presencia del compuesto de prueba. Después se añadió un donante fluorescente, y la mezcla se incubó por 120 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se midió la señal de fluorescencia y los resultados se expresaron como porcentaje del control (rosiglitazona 10  $\mu$ M). Se generó una curva de respuesta a la dosis para cada enantiómero y los datos experimentales se analizaron mediante el uso del modelo no lineal log(agonista) frente a respuesta (tres parámetros) en GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA), con una pendiente de Hill fija de 1 y un máximo de 100 %.

Los resultados experimentales se representan en la Figura 1 y los valores de CE<sub>50</sub> se proporcionan en la Tabla 5 más abajo. d-S-pio fue un agonista de PPAR $\gamma$  más potente que h-*rac*-pio y d-R-pio. En este experimento, d-R-pio no mostró ninguna actividad agonista a concentraciones de hasta 100  $\mu$ M.

Tabla 5.

Compuesto	EC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
d-S-pio	3,47
d-R-pio	> 100
h- <i>rac</i> -pio	4,63

Parte III - Discusión de los resultados de la actividad agonista de PPAR $\gamma$  de las Partes I y II

Los resultados experimentales de las Partes I y II ilustran la tendencia de que d-S-pio es un agonista mucho más potente de PPAR $\gamma$  que d-R-pio. Se entiende que las diferencias en los valores de CE<sub>50</sub> específicos del experimento en las Partes I y II reflejan las diferencias típicas que se observan en tales ensayos en base a células entre ejecuciones

que se separan de los experimentos. Tales diferencias no impactan significativamente en la caracterización de la diferencia relativa en la actividad agonista de PPAR $\gamma$  para compuestos que se prueban bajo la misma ejecución del experimento.

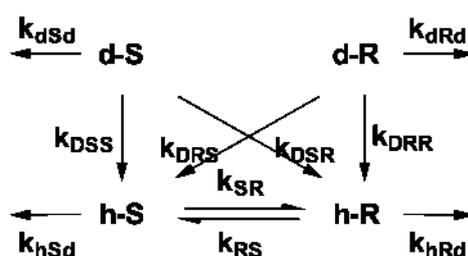
5 Ejemplo 4 - Estudio de estabilidad de plasma en humanos y ratones de (s)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona; (r)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi] fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona; y rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi] fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidin-2,4-diona

10 *rac*-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)-1,3-tiazolidina-2,4-diona (d-*rac*-pio; una mezcla 1:1 de (S)- y (R)- enantiómeros 5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>H)- 1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-*rac*-pio), (R)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-R-pio), y (S)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-S-pio) se disolvieron en soluciones separadas de dimetilsulfóxido (DMSO). Las soluciones madre se diluyeron 1:49 v/v en plasma de ratón C57BL/6 o humano a concentraciones de 10,5 y 5  $\mu$ M para d-*rac*-pio, h-S-pio, y h-R-pio respectivamente. Las muestras de plasma se incubaron a 37 °C por duplicado (anticoagulante: K3EDTA). Se extrajeron alícuotas (20  $\mu$ L) en t = 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 16 y 32 h, se añadieron a 130  $\mu$ L de acetonitrilo, y se agitaron en vórtice. Las muestras se colocaron a - 80 °C hasta que el estudio se completó. Después de la descongelación, se añadió una solución de acetonitrilo:agua 1:1 de estándar interno (ISTD, *d*<sub>4</sub>-pioglitazona, 1,6  $\mu$ M). Las muestras que se agitaron en vórtice se centrifugaron y se dispensaron 50  $\mu$ L de sobrenadante en una placa de 96 pocillos. Estos se diluyeron adicionalmente con 200  $\mu$ L de ácido acético al 0,1 % en agua:acetonitrilo 15:85 v/v.

20 Las muestras se analizaron semicuantitativamente mediante LC/MS-MS en modo MRM (monitoreo de reacción múltiple) para concentraciones de h-S-pio, h-R-pio, d-S-pio, y d-R-pio mediante el uso de una columna quiral (ChiralPak IE-3, Chiral Technologies, West Chester, PA) para la separación de enantiómeros (eluyente isocrático: ácido acético al 0,1 % en agua/acetonitrilo 15/85 v/v a 1 mL/min). Todas las áreas de los picos se normalizaron a la ISTD y las áreas de los picos para los enantiómeros deuterados, d-S-pio y d-R-pio, se corrigieron por el pico isotópico del enantiómero protonado correspondiente, si está presente (una interferencia del 12,2 % de la respuesta para el compuesto protonado se determinó experimentalmente). Los datos que se corrigieron se analizaron y se trazaron mediante el uso de Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp, Redmond, WA) y Excel Solver, así como también GraphPad Prism 6.0 (GraphPad Software LLC, La Jolla, CA) donde sea apropiado.

30 El Esquema 3 ilustra las posibles reacciones en una solución de pioglitazona deuterada racémica, donde las abreviaturas d-S, d-R, h-S, y h-R representan d-S-pio, d-R-pio, h-S-pio, y h-R-pio, respectivamente. El deuterio en ambos enantiómeros, d-S y d-R, se puede perder mediante intercambio D/H para dar ambos enantiómeros protonados, h-S y h-R con constantes de velocidad  $k_{DRR}$ ,  $k_{DRS}$ ,  $k_{DSR}$ , y  $k_{DSS}$ . Al mismo tiempo, los enantiómeros protonados h-S y h-R se pueden intercambiar con las constantes de velocidad de enantiomerización  $k_{RS}$  y  $k_{SR}$ . Los cuatro compuestos también se pueden degradar con constantes de velocidad de degradación potencialmente diferentes  $k_{dSd}$ ,  $k_{dRd}$ ,  $k_{hSd}$ , y  $k_{hRd}$ .

Esquema 3.



55 Los datos de plasma humano y de ratón se analizaron independientemente. Además, dado que la suma de las áreas de los picos de todos los isotopómeros enantioméricos (h-S-pio + h-R-pio + d-S-pio + d-R-pio) aparecía independiente del tiempo de incubación en el plasma de ambas especies, la degradación se consideró insignificante. Por lo tanto, las constantes de velocidad de degradación  $k_{hSd}$ ,  $k_{hRd}$ ,  $k_{dSd}$ , y  $k_{dRd}$  se establecieron en 0. Los datos de cada especie se analizaron mediante el uso de un enfoque escalonado. Los datos para la reacción de enantiomerización de h-S-pio y h-R-pio se ajustaron primero e independientemente entre sí. Las constantes de velocidad promedio,  $k_{SR}$  y  $k_{RS}$  que se obtienen de estos análisis se usaron y se fijaron en el ajuste de los datos de estabilidad de d-*rac*-pio. Las constantes de velocidad  $k_{DSS}$ ,  $k_{DSR}$ ,  $k_{DRS}$ , y  $k_{DRR}$  se obtuvieron de este análisis final. Las vidas medias de los 4 isotopómeros enantioméricos se calcularon después como  $t_{1/2} = \ln(2)/k$ , donde  $k = k_{DSR} + k_{DSS}$  o  $k_{DRR} + k_{DRS}$  para los enantiómeros deuterados (d-S-pio y d-R-pio, respectivamente) y  $k = k_{SR}$  o  $k_{RS}$  para los enantiómeros protonados (h-S-pio y h-R-pio, respectivamente).

65 El análisis de datos se realizó en Microsoft Excel 2013, mediante el uso del método Solver de Gradiente Reducido Generalizado No Lineal con derivadas centrales para minimizar la suma de las sumas de  $\Delta^2$  ponderadas, el cuadrado de la diferencia entre los datos experimentales normalizados por ISTD y el valor que se calcula, que se divide por

datos experimentales (ambos enantiómeros protonados o ambos enantiómeros protonados y deuterados). Las concentraciones que se calcularon se obtuvieron a través de la aproximación numérica de las ecuaciones diferenciales (1) y (2) para los estudios de estabilidad de h-S-pio y h-R-pio, y las ecuaciones (3) a (6) para el estudio de estabilidad de d-rac-pio mediante el método de Euler (ecuación (7)). La etapa entre los puntos de tiempo que se calcularon se minimizó con el fin de minimizar el error local (proporcional al cuadrado del tamaño de la etapa) y el error global (proporcional al tamaño de la etapa).

Los datos que se observan y se ajustan son mostrados en las Figuras 2A-C para la estabilidad en plasma humano. Los datos que se observan y se ajustan son mostrados en las Figuras 3A-C para la estabilidad en plasma de ratón. Los parámetros que se ajustan se presentan en la Tabla 6, que proporciona constantes de velocidad y vidas medias que se calculan ( $t_{1/2}$ ) para la estabilidad *in vitro* de h-S-pio, h-R-pio, y d-rac-pio en plasma humano y de ratón a 37 °C que se obtienen mediante el ajuste de datos experimentales a las ecuaciones 1 a 6; el DXY representa las reacciones de intercambio D/H de d-S-pio (X = S) o d-R-pio (X = R) a h-S-pio (Y = S) o h-R-pio (Y = R); SR y RS representan la reacción de enantiomerización de h-S-pio a h-R-pio y de h-R-pio a h-S-pio, respectivamente.

Ecuaciones 1-6

$$\frac{d[h-S]}{dt} = -k_{SR}[h-S] + k_{RS}[h-R]$$

$$\frac{d[h-R]}{dt} = k_{SR}[h-S] - k_{RS}[h-R]$$

$$\frac{d[d-S]}{dt} = -k_{SR}[h-S] + k_{RS}[h-R] + k_{DSS}[d-S] + k_{DRS}[d-R]$$

$$\frac{d[d-R]}{dt} = k_{SR}[h-S] - k_{RS}[h-R] + k_{DSR}[d-S] + k_{DRR}[d-R]$$

$$\frac{d[d-S]}{dt} = -(k_{DSS} + k_{DSR})[d-S]$$

$$\frac{d[d-R]}{dt} = -(k_{DRR} + k_{DRS})[d-R]$$

donde [hS], [hR], [dS], [dR] son las concentraciones de h-S-pio, h-R-pio, d-S-pio, y d-R-pio, respectivamente;  $k_{SR}$  y  $k_{RS}$  son las constantes de velocidad para las reacciones de enantiomerización de h-S-pio a h-R-pio y de h-R-pio a h-S-pio, respectivamente;  $k_{DRR}$ ,  $k_{DRS}$ ,  $k_{DSR}$ , y  $k_{DSS}$  son las constantes de velocidad para las reacciones de intercambio D/H de d-S-pio o d-R-pio a h-S-pio o h-R-pio.

Ecuación 7

$$[X]_{t_2} = [X]_{t_1} + (t_2 - t_1)[d[X]]_{t_1}$$

donde  $[X]_{t_i}$  es la concentración de h-S-pio, h-R-pio, d-S-pio o d-R-pio en el tiempo  $t_i$  (en donde  $i = 1$  o  $2$ , es decir,  $t_i = t_1$  o  $t_2$ ),  $t_1$  es un tiempo en el que  $[X]$  es conocido,  $t_2$  es un tiempo en el que  $[X]$  se calcula, y  $[d[X]]_{t_1}$  es el valor que se calcula de la ecuación diferencial en el tiempo  $t_1$ .

La relación de equilibrio de los enantiómeros h-R/h-S fue aproximadamente 1:1 en plasma humano. La relación de equilibrio de los enantiómeros h-R/h-S fue de aproximadamente 1,25:1 en plasma de ratón. El efecto de la incorporación de deuterio fue diferente para los dos enantiómeros. Por ejemplo, se observó un aumento de vida media aproximadamente dos veces para d-R-pio frente a h-R-pio. Sin embargo, la vida media de d-S-pio fue aproximadamente la misma que la vida media de h-S-pio.

Tabla 6

Especies	Compuesto		DSS	DSR	DRS	DRR	SR*	RS*	
5	humano	d-rac-pio	k (h <sup>-1</sup> )	0,209	0,162	0,166	0,0273	0,433	0,440
		t <sub>1/2</sub> (h)	1,9		3,6		1,6	1,6	
	10	h-S-pio	k (h <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	0,427	0,434
			t <sub>1/2</sub> (h)	-		-		1,6	1,6
15	ratón	d-rac-pio	k (h <sup>-1</sup> )	1,038	0,118	0,141	0,218	0,924	0,743
		t <sub>1/2</sub> (h)	0,60		1,93		0,75	0,9	
20	h-S-pio	k (h <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	0,979	0,792	
		t <sub>1/2</sub> (h)	-		-		0,7	0,9	
25	h-R-pio	k (h <sup>-1</sup> )	-	-	-	-	0,867	0,694	
		t <sub>1/2</sub> (h)	-		-		0,8	1,0	

\*: constante de velocidad de enantiomerización que se usa en el análisis de estabilidad de d-rac = promedio de las constantes de velocidad de enantiomerización que se obtienen mediante el ajuste de datos para la estabilidad de h-S y h-R

25 Ejemplo 5 - Estudio de inhibición de monoamina oxidasa b (mao-b) de (s)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-s-pio) y (r)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-r-pio)

30 Las soluciones madre de dimetilsulfóxido (DMSO) por separado de d-S-pio y d-R-pio se diluyeron en serie en DMSO y después se mezclaron con una solución que contenía 2,5 mU de monoamino oxidasa B recombinante humana en 90 mM de tampón de ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinetasulfónico (HEPES) que contiene 4,5 % de glicerol y 9 % de DMSO. Las mezclas se incubaron a 22 °C por 5 min. Se añadió sustrato (derivado de D-luciferina) y después se incubó la mezcla a 37 °C por 60 min. La reacción se detuvo mediante la adición del reactivo de detección que contenía luciferasa. Se leyó la luminiscencia después de reposar por 60 min a temperatura ambiente.

35 Los experimentos se realizaron por duplicado y se usó un control positivo (deprenil) para confirmar la validez del ensayo. Los resultados se expresaron como porcentaje de la luminiscencia del control (enzima + sustrato). Los valores de IC<sub>50</sub> se obtuvieron mediante el ajuste de los datos experimentales (media del % luminiscencia como función de la concentración) a la ecuación de Hill con pendiente variable mediante el uso de análisis de regresión no lineal.

40 Se observó una diferencia mayor de 5 veces en la eficacia de inhibición entre d-R-pio y d-S-pio. Los resultados mostraron que d-S-pio tiene un IC<sub>50</sub> = 7,6 µM. Los resultados mostraron que d-R-pio tiene un IC<sub>50</sub> = 1,4 µM.

45 Ejemplo 6 - Efecto de rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-rac-pio); (s)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-s-pio); y (r)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-r-pio) sobre la respiración mitocondrial en células c2c12

50 El efecto del tratamiento de células C2C12 intactas con h-rac-pio, d-S-pio, y d-R-pio sobre la respiración se evaluó bajo condiciones de estrés mitocondrial en presencia de piruvato de sodio, en una configuración experimental similar a la que se reporta por Divakurani y otros en Proc. Natl. Acad. Sci. 110 (2013), 5422-5427. La rosiglitazona (10 y 30 µM) y el inhibidor del portador de piruvato mitocondrial UK-5099 (300 nM) se usaron como controles positivos.

55 El día antes del ensayo, las células C2C12 se subcultivaron en microplacas XF96 a una densidad de 20 000 células por pocillo. Después de la incubación durante la noche (37 °C, 5 % de CO<sub>2</sub>), las células se lavaron 3 veces con el medio del ensayo (medio de Seahorse (Seahorse Bioscience, North Billerica, MA) que contiene piruvato de sodio 10 mM, pH 7,4). Los compuestos, d-S-pio, d-R-pio, o h-rac-pio (3, 10, o 30 µM de concentración final), se añadieron a los pocillos y las placas se incubaron a 37 °C (sin CO<sub>2</sub>). Se realizó una prueba de estrés mitocondrial completa en el XF96 Extracellular Flux Analyzer (Seahorse Biosciences), que incluye la inyección del inhibidor de la ATP sintasa oligomicina (3,5 µM concentración final), el agente desacoplante de fosforilación oxidativa FCCP (cianuro de carbonilo 4-(trifluorometoxi)fenilhidrazona, 1 µM concentración final), y el inhibidor del complejo III antimicina A (2,5 µM concentración final). Se usaron tiempos de incubación de 15, 30, o 90 min antes de la medición de la respiración máxima, es decir, hasta la adición de FCCP. La inyección de FCCP siempre se produjo 15 min después del inicio del ensayo de respirometría. Se midió la respiración máxima como velocidad de consumo de oxígeno (picomoles de O<sub>2</sub>/min) para cada compuesto, en cada concentración, y en cada punto de tiempo en tres experimentos por separado.

65 Los resultados de la incubación con compuestos a una concentración de 30 µM se presentan en la Figura 4, que muestra la respiración máxima como velocidad de consumo de oxígeno (OCR en picomoles de O<sub>2</sub>/min) de células

C2C12 que se tratan con h-rac-pio, d-S-pio, o d-R-pio a 30  $\mu$ M por 15, 30, o 90 minutos en comparación con el OCR en células que se tratan con vehículo (promedio de todas las repeticiones y puntos de tiempo); análisis estadístico: ANOVA de una vía con prueba posterior de Newman-Keuls; \*P <0,05; n.s. significa no significativo estadísticamente. Ambos, h-rac-pio y d-R-pio inhibieron la respiración máxima mientras no se observó efecto medible significativo para d-S-pio.

Ejemplo 7 - Farmacocinética (pk) de rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-rac-pio); (r)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-r-pio); y (s)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-s-pio)

#### Parte I - Procedimiento experimental

Se dividieron aleatoriamente ratones macho C57BL/6 (8-10 semanas de edad) en 3 grupos de n = 24 animales y se les administró 30 mg/kg de h-rac-pio, 15 mg/kg de d-S-pio, o 15 mg/kg de d-R-pio (en una solución de carboximetilcelulosa al 0,25 % que se prepara a diario y se usa dentro de 1 h de preparación) mediante sonda oral una vez al día por 5 días. Se recolectaron muestras de sangre (~0,5 mL) en tubos K2EDTA el día 5 de n = 3 animales por grupo por punto de tiempo: antes de la dosis o 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, o 24 h después de la dosis mediante sangrado retrobulbar bajo anestesia ligera (isoflurano). Después se sacrificaron los animales. El plasma se separó por centrifugación y se almacenó a -80 °C hasta su análisis.

Las muestras se procesaron y analizaron mediante HPLC/MS-MS quiral (ISTD: *d*<sub>4</sub>-pioglitazona) como se describe en el Ejemplo 4. Las áreas de los picos se normalizaron al área del pico de la ISTD y las áreas de los picos normalizadas para los enantiómeros deuterados d-S-pio y d-R-pio se corrigieron por interferencia del pico isotópico del enantiómero protonado correspondiente. Las concentraciones se calcularon mediante interpolación en curvas estándar que se generan de muestras de plasma de ratón enriquecidas con concentraciones conocidas de los analitos puros. Los datos se trazaron en Excel 2013 (Microsoft Corp, Redmond, WA) y se analizaron dentro de Excel mediante el uso del complemento PKSolver (versión 2.0, como se describe en Zhang Y. y otros en Comput. Methods Programs Biomed. 99 (2010), 306-314) para determinar los parámetros de PK, que incluyen la exposición (como área bajo la curva, AUC) y la vida media de eliminación (*t*<sub>1/2</sub>).

#### Parte II - Resultados

Los perfiles de PK que se determinaron mediante el uso del procedimiento anterior son mostrados en las Figuras 5A-C. Los parámetros de PK seleccionados (*C*<sub>máx</sub>, *t*<sub>máx</sub>, AUC<sub>0-inf</sub>, y *t*<sub>1/2</sub>) para los enantiómeros de pioglitazona protonada y deuterada en ratones después de la sonda oral de h-rac-pio, d-S-pio, o d-R-pio se presentan en la Tabla 7.

La exposición (como área bajo la curva, AUC) a los enantiómeros de h-rac-pio fue estereoselectiva en animales que se dosificaron con h-rac-pio (mezcla 1:1 de h-S-pio y h-R-pio) que resulta en una relación 4:1 de h-S-pio a h-R-pio. La dosificación d-R-pio resultó en una disminución de 10 veces en la exposición al enantiómero (S), mientras que la exposición al enantiómero (R) disminuyó sólo 1,7 veces. La dosificación de d-R-pio resultó en una inversión de la exposición relativa (S:R = 3:5) en comparación con lo que se observó en ratones que se dosificaron con h-rac-pio. De forma similar, la dosificación con d-S-pio resultó en una disminución de 7 veces en la exposición al enantiómero (R) (frente a la dosificación con h-rac-pio) mientras la exposición al enantiómero (S) disminuyó 1,5 veces.

Tabla 7

Compuesto	<i>C</i> <sub>máx</sub>				<i>t</i> <sub>máx</sub> (h)			
	h-S	h-R	d-S	d-R	h-S	h-R	d-S	d-R
h-rac-pio	20 433	7510	-	-	1	0,5	-	-
d-S-pio	2183	574	17 133	-	4	0,25	1	-
d-R-pio	2127	805	147	6360	4	1	1	1

Compuesto	AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)				<i>t</i> <sub>1/2</sub> (h)			
	h-S	h-R	d-S	d-R	h-S	h-R	d-S	d-R
h-rac-pio	154 240	39 702	-	-	2,3	2,5	-	-
d-S-pio	22 344	5865	82 708	-	3,1	3,2	2,3	-
d-R-pio	14 036	4850	375	18 892	2,5	2,5	0,8	1,8

Ejemplo 8 - Efecto de rac-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-rac-pio); (r)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-r-pio); (s)-5-({p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil}metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-s-pio) sobre la diabetes y la inflamación en el modelo de ratón db/db de diabetes tipo II

#### Parte I - Procedimiento experimental

Los ratones transgénicos db/db (Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME; n = 8 por grupo de dosis, 8 semanas de edad al inicio del estudio) se dosificaron a diario mediante sonda oral por 10 días con vehículo (carboximetilcelulosa al 0,25 % en agua), h- rac-pio (30 mg/kg), d-S-pio (20 mg/kg), o d-R-pio (20 mg/kg). Las soluciones de dosificación se prepararon a diario y se usaron dentro de 1 h de preparación. Los pesos corporales se midieron a lo largo del estudio. Se midió la glucosa en sangre sin ayuno (10 µL por corte de cola) 4 horas antes de la primera dosis, y los animales se clasificaron y se asignaron a grupos en base a esta medida. Los ratones también sangraron a lo largo del estudio a través de un corte de cola para la determinación de glucosa en sangre 1 h después de la primera dosis, 1 h después de la quinta dosis, 1 h después de la octava dosis, y 1 h después de la última dosis. Los animales se sacrificaron 1 h después de la última dosis en el día 10. Se recolectó una muestra de sangre terminal para la determinación de los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, ácidos grasos libres, adiponectina, amiloide A sérico, y citocinas IL-1β, IL-6, TNF-α, y MCP-1, mediante el uso de métodos analíticos estándar. Los resultados cuantitativos se analizaron mediante métodos estadísticos mediante el uso de, según fuera apropiado, ANOVA de una o dos vías o pruebas de Kruskal-Wallis para las diferencias seguidas de la prueba posterior de Sidak, Dunnett, o Dunn para determinar las diferencias frente a los animales control que se tratan con vehículo. Todos los gráficos se generaron con GraphPad Prism versión 6.0.2 (GraphPad Software, Inc., La Jolla, CA).

Parte II -- Resultados

No se observaron diferencias significativas en el peso corporal entre los grupos de dosis. No se observaron signos evidentes de toxicidad en ningún animal de ningún grupo de dosis.

Los datos de glucosa en sangre se presentan en la Figura 6, que muestra la cantidad de glucosa en sangre sin ayuno (ng/mL) en ratones db/db que se dosificaron a diario mediante sonda oral con vehículo (círculos huecos), 20 mg/kg de d-S-pio (triángulos rellenos), 20 mg/kg de d-R-pio (cuadrados rellenos) o 30 mg/kg de h-rac-pio (triángulos huecos) que se midieron el día uno 4 horas antes de la primera dosis, y los días uno, ocho, y diez, 1 hora después de la dosis (medidas de ANOVA de 2 vías que se repiten con la prueba posterior de Sidak, \*\*\* P < 0,001).

Los efectos de h-rac-pio, d-S-pio, y d-R-pio sobre los biomarcadores de enfermedades metabólicas, adiponectina, y biomarcadores inflamatorios se resumen en las Figuras 7A-C, que ilustran el efecto de la administración oral diaria, por 10 días del vehículo, d-S-pio (20 mg/kg), d-R-pio (20 mg/kg), o h-rac-pio (30 mg/kg) a ratones db/db en determinados biomarcadores de enfermedades metabólicas (es decir, insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos no esenciales), adiponectina, y biomarcadores inflamatorios (es decir, IL-1β, IL-6, TNF-α, MCP-1, y amiloide A sérico) (prueba de Kruskal-Wallis con prueba posterior de Dunn frente al vehículo, \* P < 0,05, \*\* P < 0,01, \*\*\* P < 0,001, y \*\*\*\* P < 0,0001, para insulina, colesterol, triglicéridos, ácidos grasos no esenciales, adiponectina, MCP-1; prueba t no apareada de una cola frente al vehículo, \* P < 0,05, para IL-1β, IL-6, TNF-α, y amiloide A sérico).

Los resultados muestran que ambos, d-S-pio y d-R-pio disminuyeron la glucosa en sangre sin ayuno a aproximadamente la misma medida que h-rac-pio. Lo mismo se observó para los triglicéridos séricos, mientras que se observó una tendencia similar para los ácidos grasos no esenciales.

Sólo d-S-pio y h-rac-pio aumentaron significativamente la adiponectina. Sólo h-rac-pio disminuyó significativamente la insulina. Los biomarcadores inflamatorios disminuyeron de forma similar mediante d-R-pio y h-rac-pio: tendencia para las citocinas IL-1β, IL-6, y TNF-α, y estadísticamente significativa para el amiloide A sérico.

Ejemplo 9 - Efecto de rac-5-((p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil]metil)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (h-rac-pio); (r)-5-((p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil]metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-r-pio); y (s)-5-((p-[2-(5-etil-2-piridil)etoxi]fenil]metil)-(5-<sup>2</sup>h)-1,3-tiazolidin-2,4-diona (d-s -pio) en el aumento de peso corporal en ratones machos c57bl/6j en una dieta estándar

Parte I - Procedimiento experimental

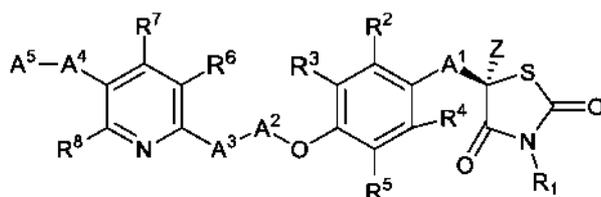
Se aclimataron ratones macho C57BL/6J (aproximadamente 28 g de peso corporal) que se alojaron individualmente por una semana a un ciclo inverso de luz/oscuridad con acceso libre al agua y una dieta de mantenimiento estándar. Después los animales se manipularon a diario por una semana seguida de otros 7 días de dosificación dos veces diarias con el vehículo (metilcelulosa al 0,5 % en agua) mediante sonda oral. Después del período de adaptación los ratones se asignaron a 1 de 4 grupos de dosificación (n = 12 a 14 animales por grupo; 14 para el control del vehículo) sobre la base del peso corporal, y la ingesta de alimentos y agua. Después los animales se dosificaron dos veces diarias mediante sonda oral con el vehículo, h-rac-pio (dosis diaria total de 30 mg/kg, es decir, dos dosis de 15 mg/kg diarias), d-S-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, es decir, dos dosis de 7,5 mg/kg diarias), o d-R-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, es decir, dos dosis de 7,5 mg/kg diarias) por 11 días al comienzo y al final de la fase oscura. Se prepararon soluciones de dosificación (metilcelulosa al 0,5 % en agua que se ajusta a pH ~ 7 para d-S-pio y d-R-pio) dos veces diarias y se usaron dentro de 1 h de preparación. Los pesos corporales se midieron dos veces diarias, antes de cada dosificación, para ajustar los volúmenes de dosificación individuales a los pesos corporales reales. Los pesos corporales matutinos se registraron y se presentan en la Figura 8 como porcentaje de la diferencia de peso corporal frente al día 1.

## Parte II -- Resultados

5 La dosificación con h-rac-pio y d-S-pio resultaron en un aumento estadísticamente significativo en el porcentaje de la diferencia de peso corporal en comparación con la dosificación con el vehículo. La sonda oral con d-R-pio no aumentó el porcentaje de la diferencia de peso corporal con respecto al vehículo. Los resultados se representan gráficamente en la Figura 8, que muestra el efecto de la dosificación dos veces diaria con el vehículo (círculos huecos), h-rac-pio (dosis diaria total de 30 mg/kg, triángulos huecos), d-S-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, triángulos rellenos), y d-R-pio (dosis diaria total de 15 mg/kg, cuadrados rellenos) en el peso corporal, que se expresa como porcentaje de diferencia de peso corporal frente al peso corporal del día 1 (media  $\pm$  SEM) en ratones machos C57BL/6J (n = 14  
10 ratones en el grupo vehículo, n = 12 cada uno en grupos h-rac-pio, d-S-pio, y d-R-pio; análisis estadístico ANOVA con comparación múltiple de la prueba posterior de Dunnett, \* P < 0,05, \*\* P < 0,01, \*\*\* P < 0,001).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula II que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para su uso en el tratamiento mediante administración oral de un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal y depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico, en donde la Fórmula II se representa por:

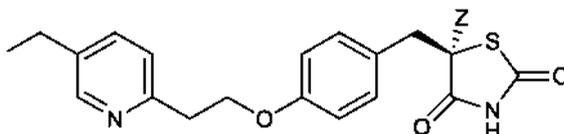


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

- A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, y A<sup>4</sup> son independientemente -C(R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)-;  
 A<sup>5</sup> es -C(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>);  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, y R<sup>8</sup> son independientemente H o D;  
 R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, y R<sup>13</sup> representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal y depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico.
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es adrenoleucodistrofia.
4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el trastorno es la enfermedad de Alzheimer.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son H.
6. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el compuesto es un compuesto de Fórmula II-A que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico, en donde la Fórmula II-A se representa por:



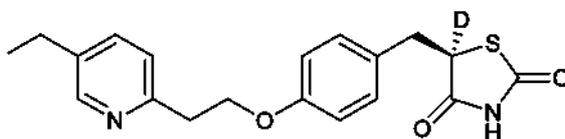
(II-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z sea al menos del 30 %.

7. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la abundancia de deuterio en Z es al menos del 90 %.
8. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto tiene un exceso enantiomérico de al menos el 85 %.

9. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es:

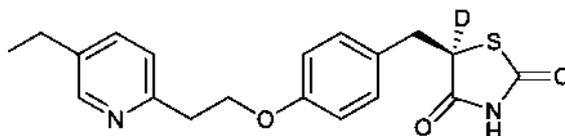
5



10. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.

10. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es:

15

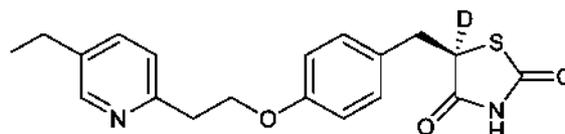


20

que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.

11. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es:

25

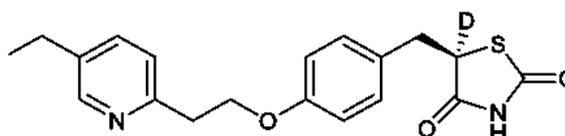


30

clorhidrato que tiene una pureza óptica de al menos el 90 % de exceso enantiomérico.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto es:

35



40

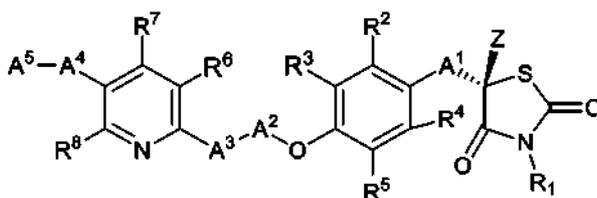
45. o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que tienen cada uno una pureza óptica de al menos el 95 % de exceso enantiomérico.

45

13. Un compuesto enriquecido con deuterio de Fórmula I que tiene una pureza óptica de al menos el 75 % de exceso enantiomérico para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico seleccionado del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia de Friedreich, trastorno del espectro autista, depresión, deterioro cognitivo leve, síndrome de Down, neurodegeneración, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Huntington, accidente cerebrovascular, lesión cerebral traumática, abuso de sustancias, lesión de la médula espinal, lesión neuronal y depresión mayor o trastorno bipolar concomitante con síndrome metabólico, en donde la Fórmula I se representa por:

50

55



60

(I)

65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

## ES 2 831 326 T3

$A^1, A^2, A^3,$  y  $A^4$  son independientemente  $-C(R^9)(R^{10})-$ ;

$A^5$  es  $-C(R^{11})(R^{12})(R^{13})-$ ;

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7,$  y  $R^8$  son independientemente H o D;

$R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}$  y  $R^{13}$  representan cada uno independientemente para cada aparición H o D; y

Z es H o D, siempre que la abundancia de deuterio en Z es al menos del 30 %.

5

Figura 1

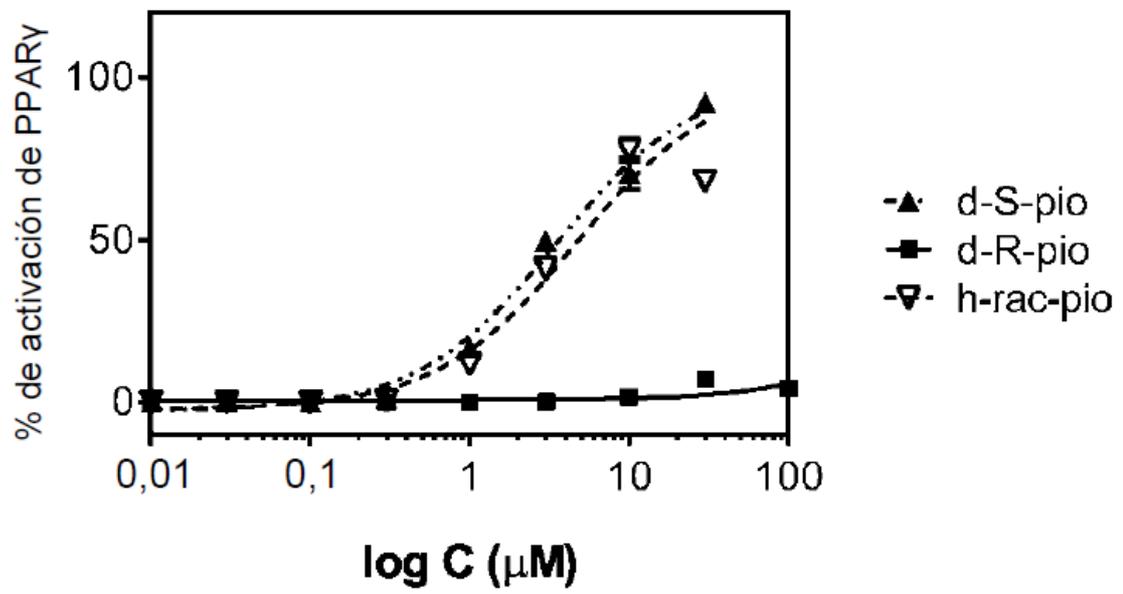


Figura 2A

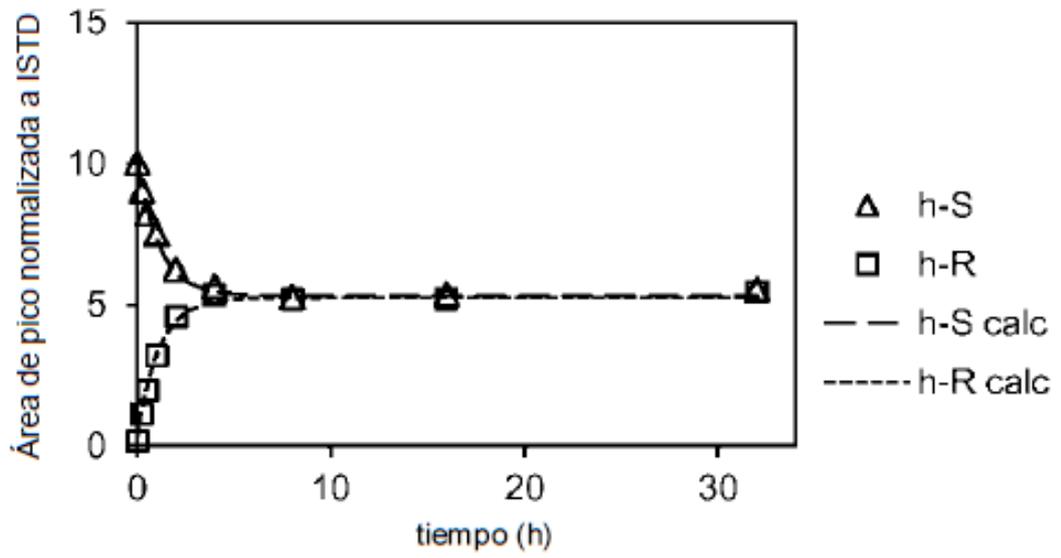


Figura 2B

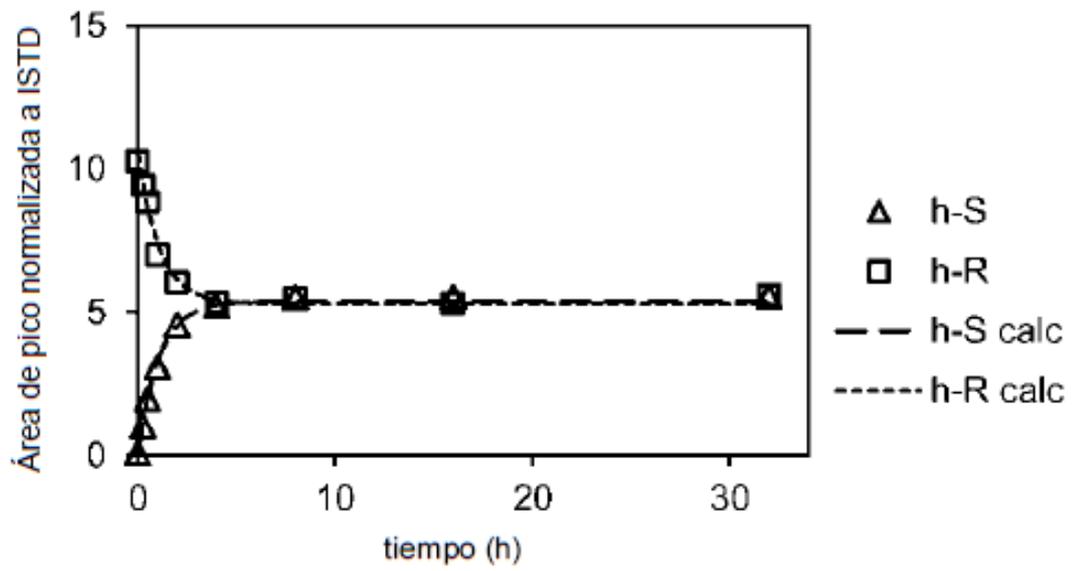


Figura 2C

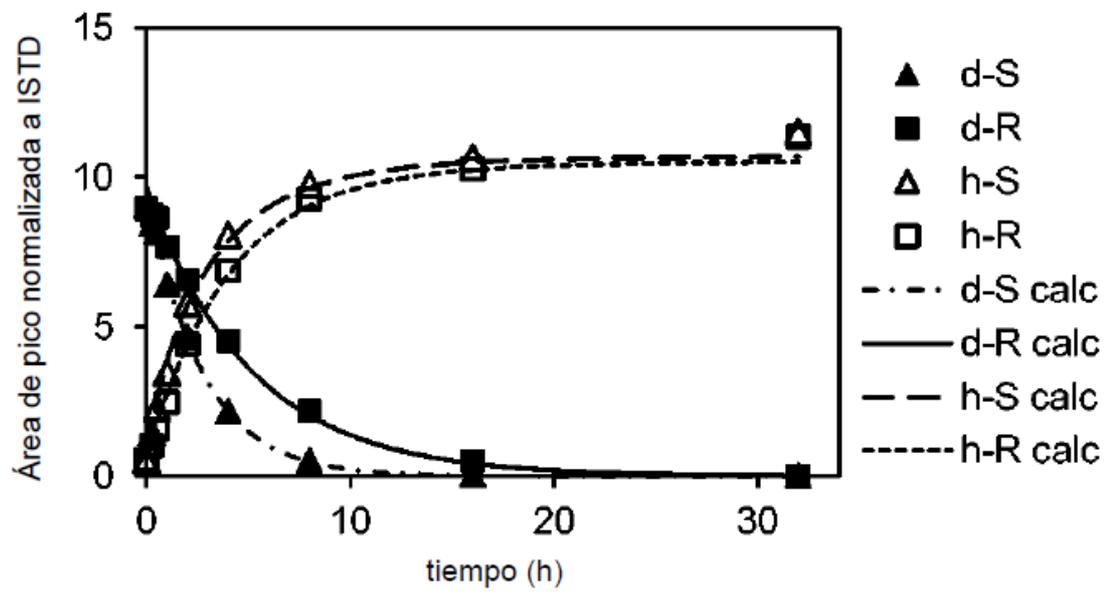


Figura 3A

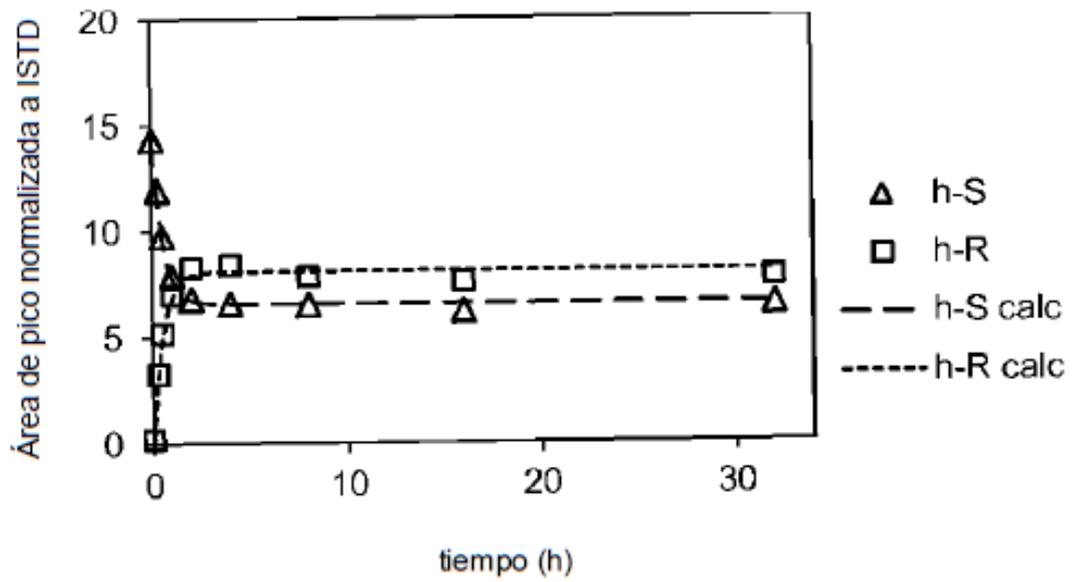


Figura 3B

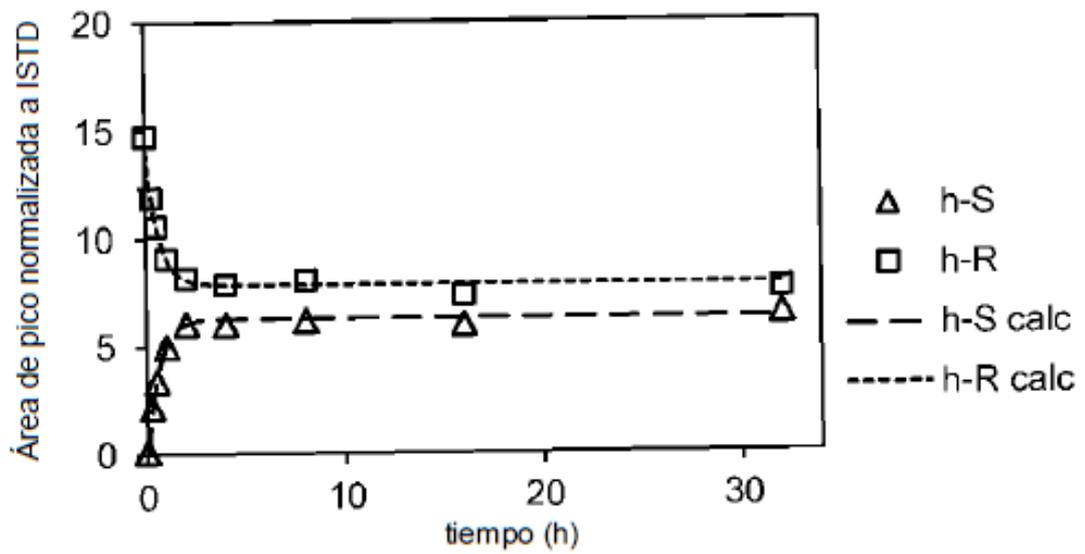


Figura 3C

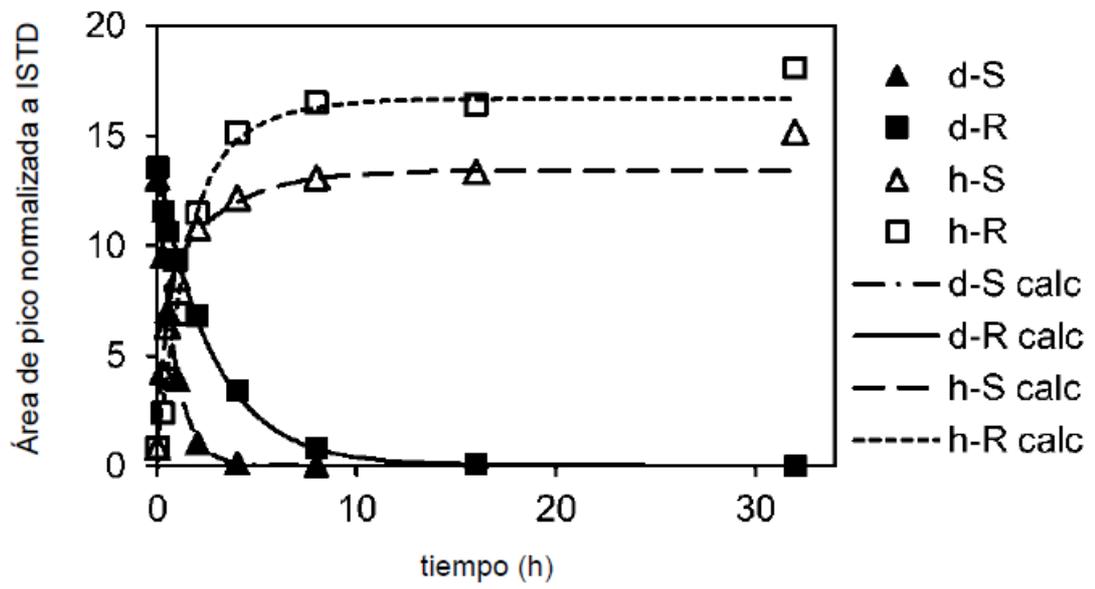


Figura 4

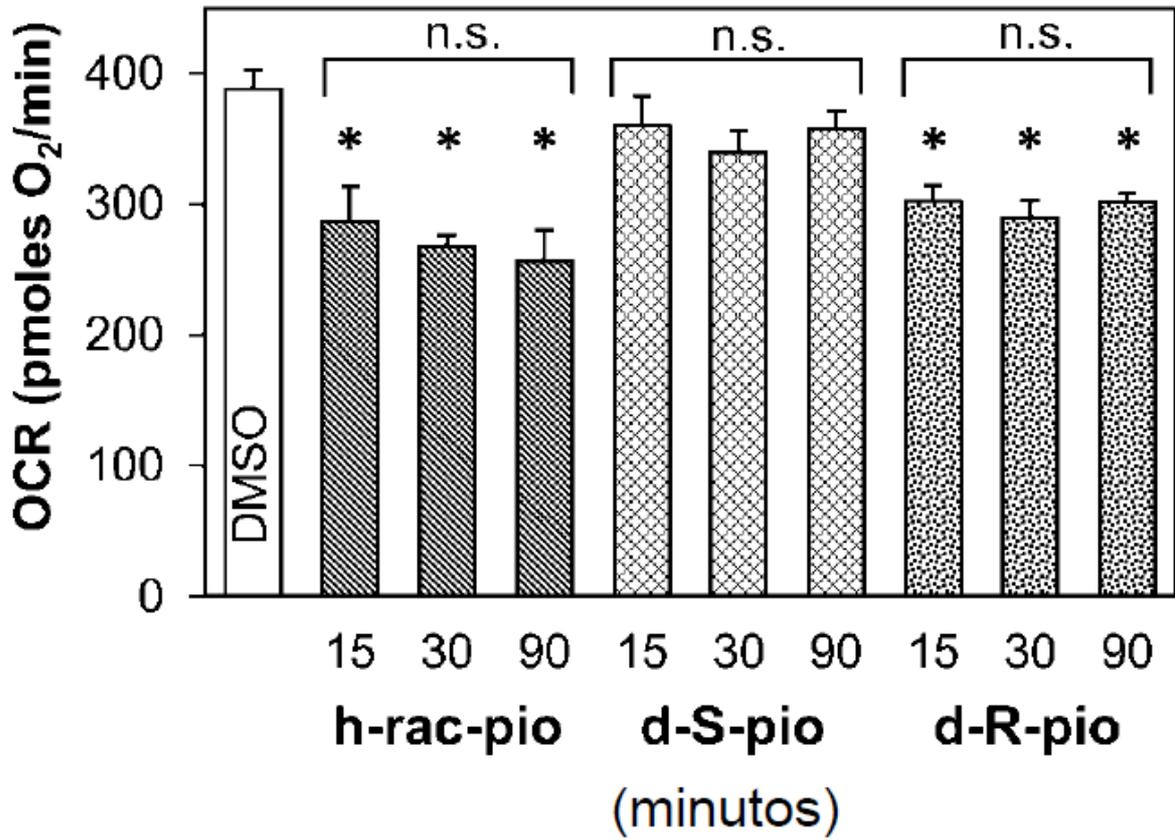


Figura 5A

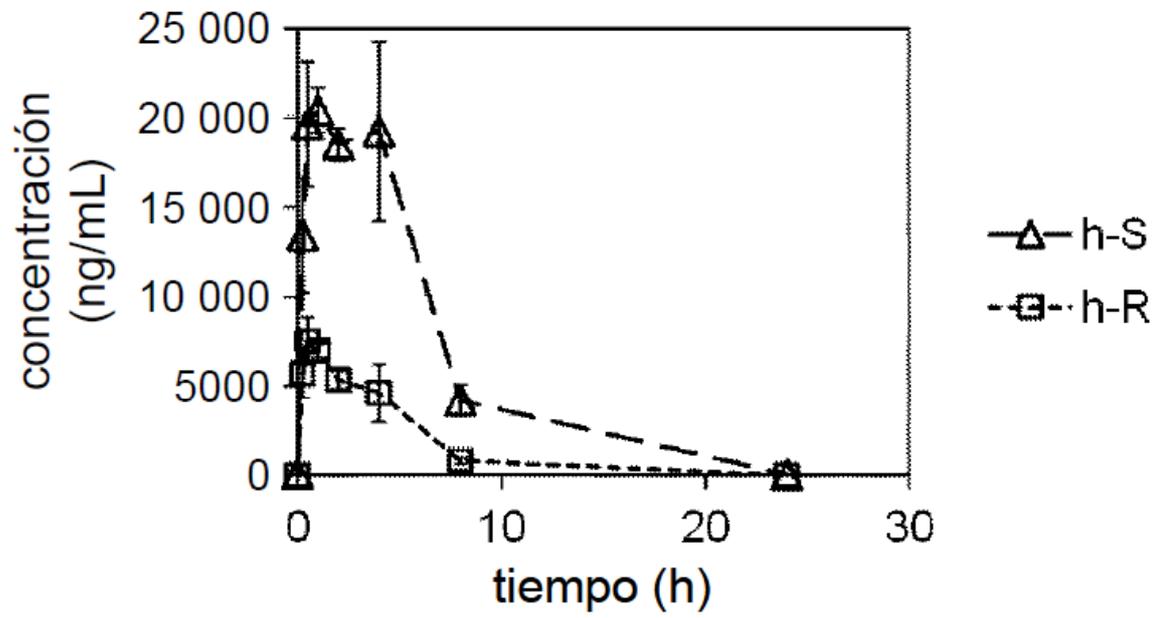


Figura 5B

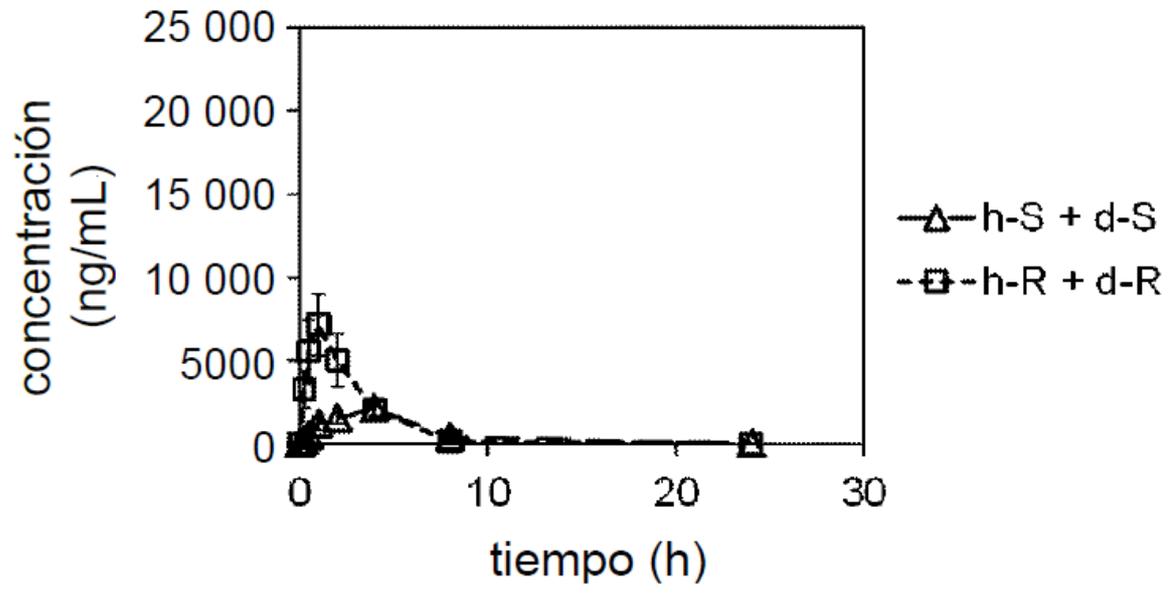


Figura 5C

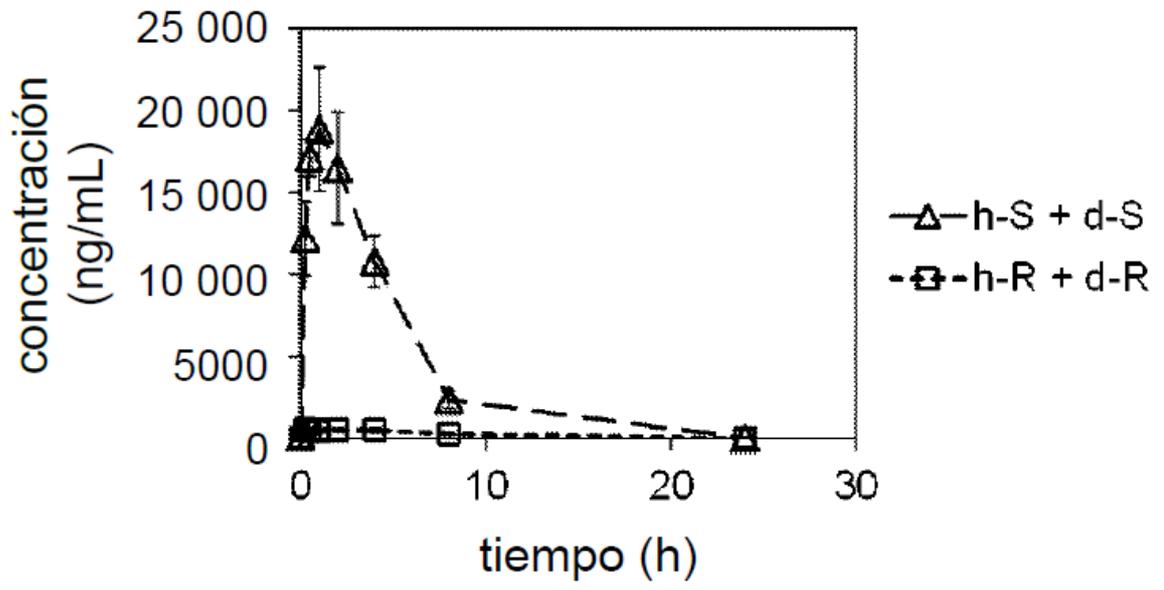
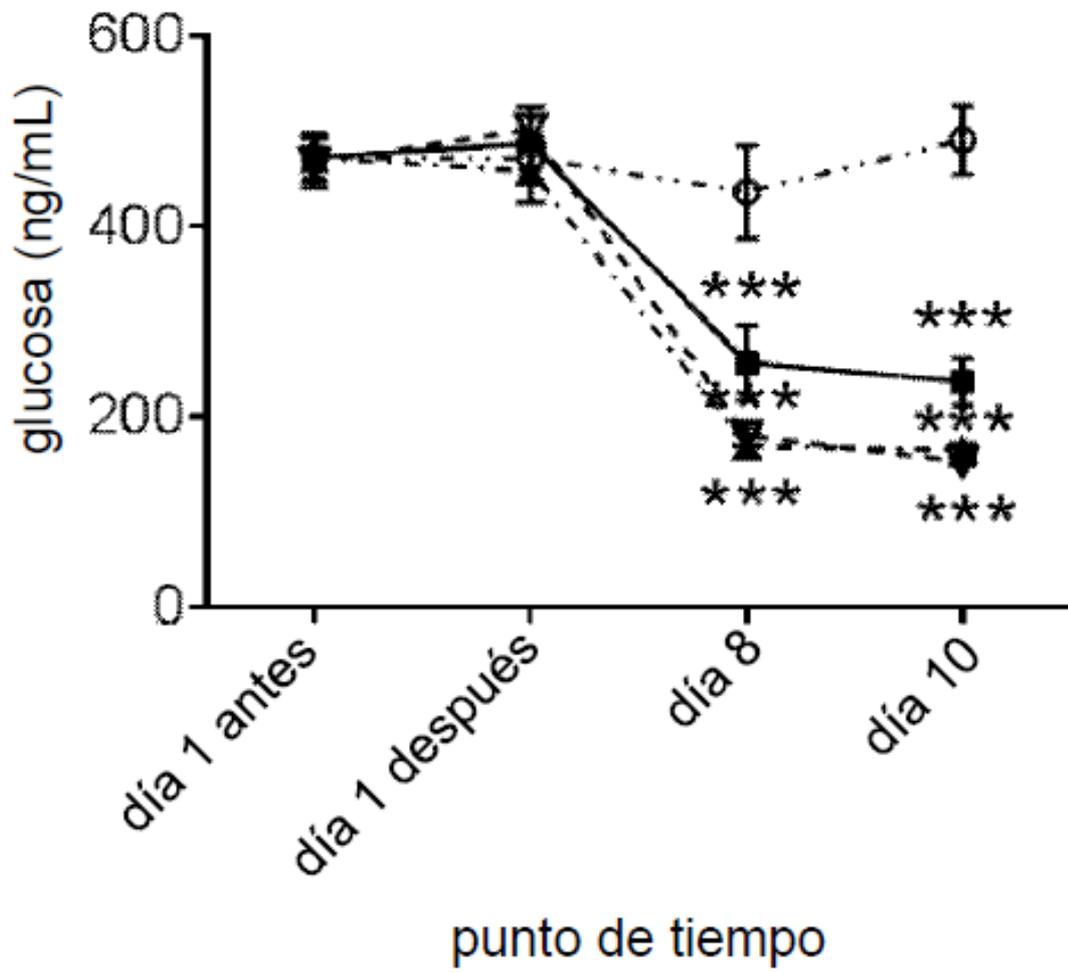


Figura 6



- vehículo
- ▲- d-S-pio
- d-R-pio
- ▼- h-rac-pio

Figura 7A

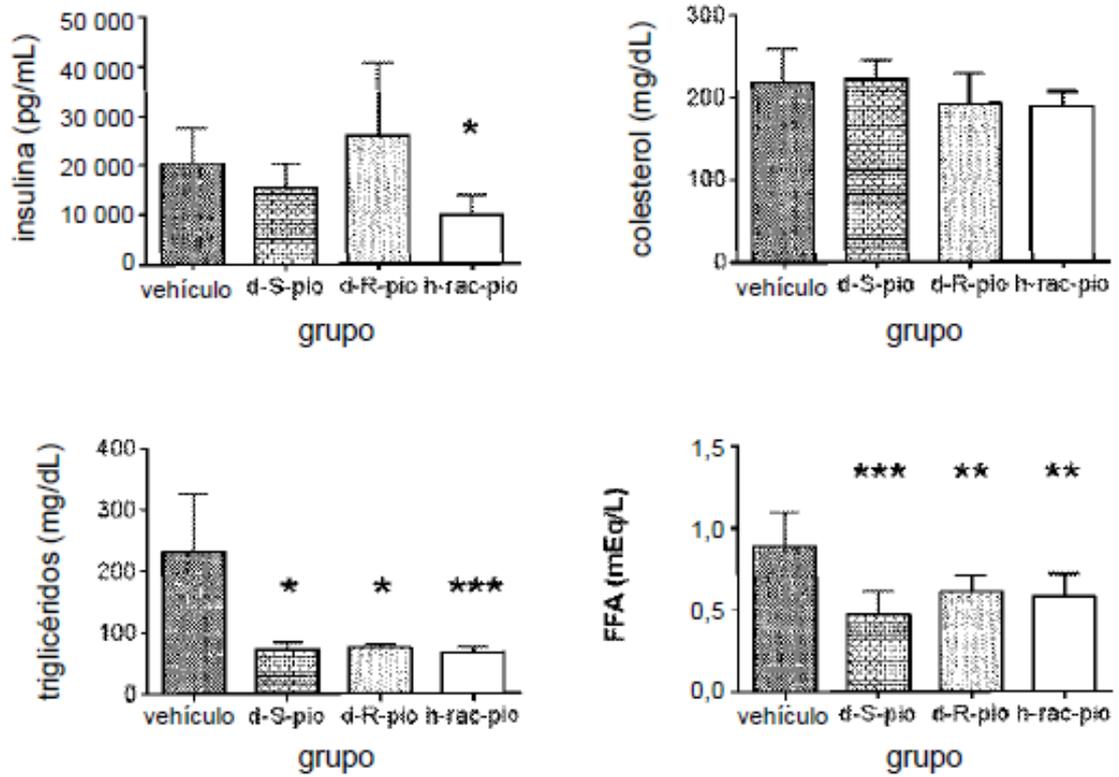


Figura 7B

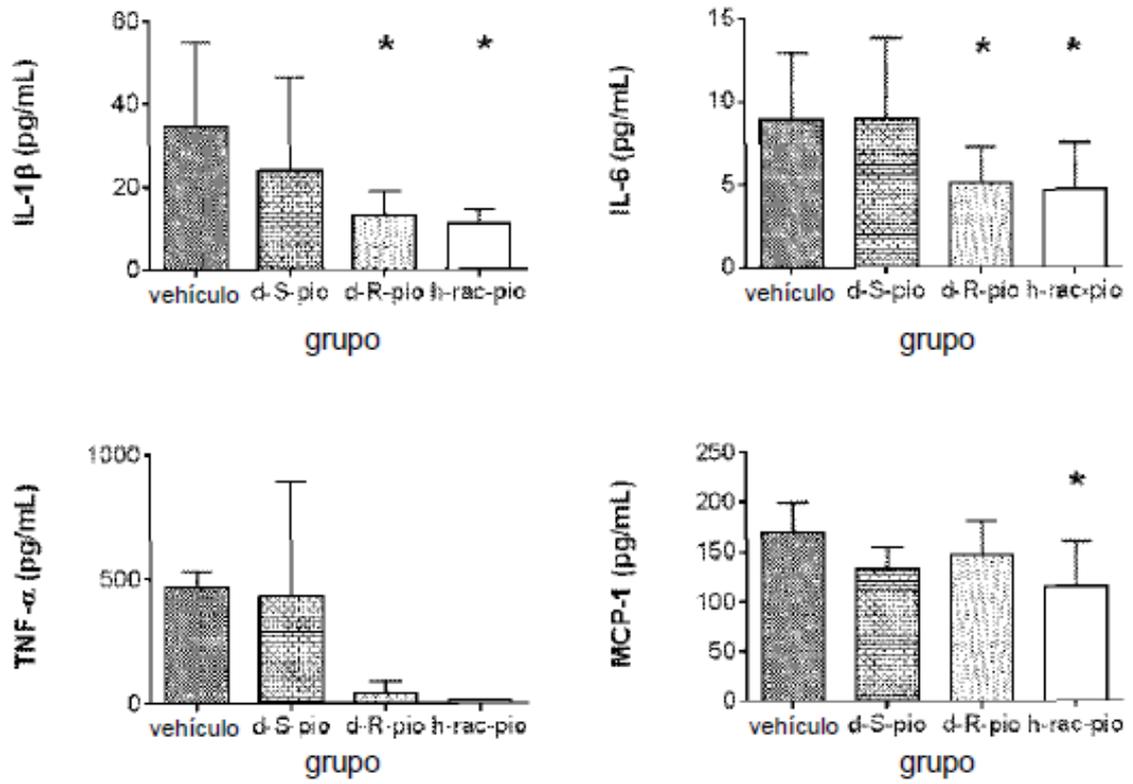


Figura 7C

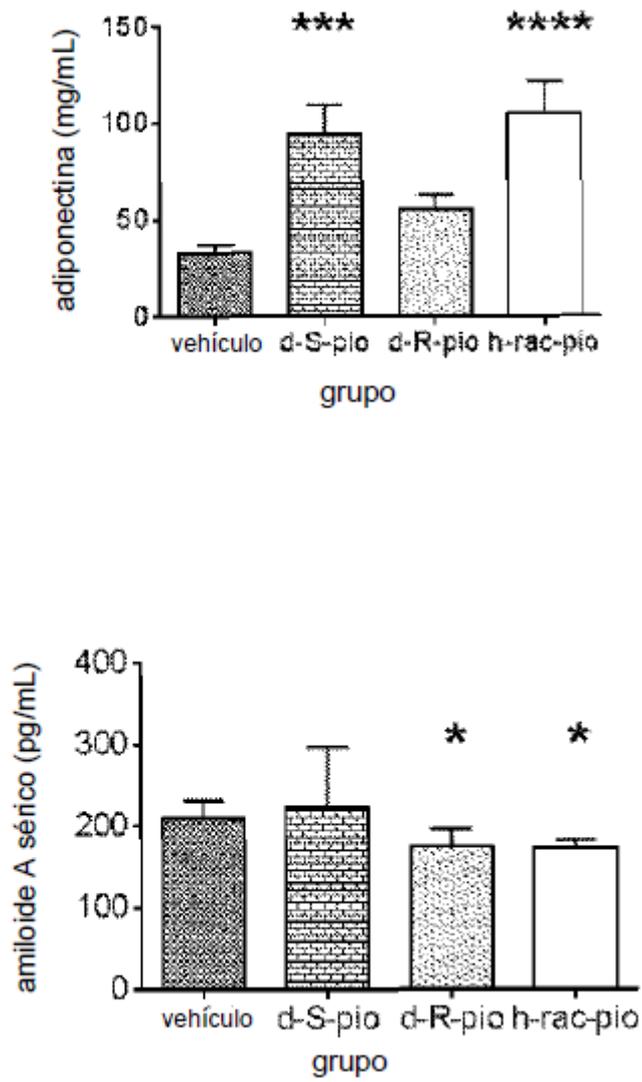
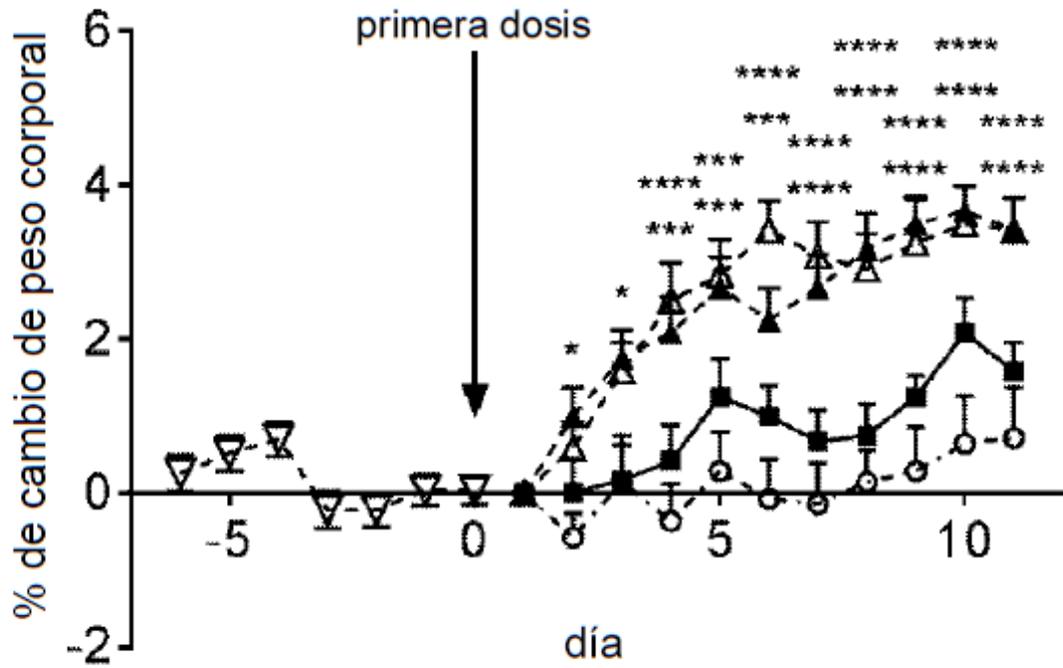


Figura 8



- dR-pio (15 mg/kg)
- ▲ dS-pio (15 mg/kg)
- △ pioglitazona (30 mg/kg)
- vehículo