

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 425 623**

51 Int. Cl.:

**C07D 455/06** (2006.01)

**C07D 455/08** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**C07D 215/02** (2006.01)

**C07D 221/06** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

**A61P 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 09820972 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2326643**

54 Título: **Inhibidores benzoquinolínicos de transportador vesicular de monoaminas 2**

30 Prioridad:

**18.09.2008 US 97896 P**

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

**16.10.2013**

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)  
1261 Liberty Way Suite C  
Vista, CA 92081, US**

72 Inventor/es:

**GANT, THOMAS G. y  
SHAHBAZ, MANOUCHERHR**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 425 623 T3**

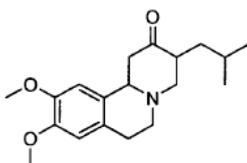
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Inhibidores benzoquinolínicos de transportador vesicular de monoaminas 2.

En la presente memoria se divulgan nuevos compuestos de benzoquinolina, composiciones farmacéuticas hechas de los mismos y también se proporcionan métodos para inhibir la actividad del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2, por sus siglas en inglés) en un sujeto, para el tratamiento de trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos.

La tetrabenacina (Nitoman, Xenacina, Ro 1-9569), 1,3,4,6,7,11b-hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolina, es un inhibidor del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2). La tetrabenacina se prescribe normalmente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (Savani et al., *Neurology* **2007**, 68(10), 797; y Kenney et al., *Expert Review of Neurotherapeutics* **2006**, 6(1), 7-17).



Tetrabenacina

In vivo, la tetrabenacina se metaboliza rápidamente y ampliamente hasta su forma reducida, 3-isobutil-9,10-dimetoxi-1,3,4,6,7,11b-hexahidro-2H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2-ol, que a continuación se une específicamente al VMAT2 (Zhang et al., *AAPS Journal*, **2006**, 8(4), E682-692). Rutas metabólicas adicionales implican la O-desmetilación de los grupos metoxi, así como la hidroxilación del grupo isobutilo (Schwartz et al., *Biochem. Pharmacol.*, **1966**, 15, 645-655). Efectos adversos asociados con la administración de tetrabenacina incluyen síndrome neuroléptico maligno, somnolencia, fatiga, nerviosismo, ansiedad, insomnio, agitación, confusión, hipotensión ortostática, náuseas, mareos, depresión y parkinsonismo.

Efecto isotópico cinético del deuterio

A fin de eliminar sustancias extrañas tales como agentes terapéuticos, el cuerpo de los animales expresa diversas enzimas, tales como las enzimas citocromo P<sub>450</sub> (CYP), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para hacer reaccionar con y convertir estas sustancias extrañas en productos intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Tales reacciones metabólicas implican frecuentemente la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) hasta un enlace  $\pi$  bien carbono-oxígeno (C-O) o bien carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con relación a los compuestos originarios. Para la mayoría de los fármacos, tales oxidaciones generalmente son rápidas y conducen finalmente a la administración de dosis diarias múltiples o elevadas.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción se puede cuantificar mediante la ecuación de Arrhenius,  $k = Ae^{-E_{act}/RT}$ . La ecuación de Arrhenius indica que, a una temperatura dada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación ( $E_{act}$ ).

El estado de transición en una reacción es un estado de vida corto a lo largo de la ruta de reacción durante el cual los enlaces originales se han alargado hasta su límite. Por definición, la energía de activación  $E_{act}$  para una reacción es la energía requerida para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Una vez que se alcanza el estado de transición, las moléculas bien pueden revertir hasta los reaccionantes originales o bien pueden formar nuevos enlaces dando lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un proceso de reacción al disminuir la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

La fuerza de los enlaces carbono-hidrogeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibratoria en estado fundamental del enlace. Esta energía vibratoria depende de la masa de los átomos que forman el enlace, y se incrementa a medida que se incrementa la masa de uno o ambos de los átomos que forman el enlace. Puesto que el deuterio (D) tiene dos veces la masa del protio (<sup>1</sup>H), un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C-<sup>1</sup>H. Si un enlace C-<sup>1</sup>H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir la etapa con el estado de energía de transición más alta), entonces sustituir ese protio por un deuterio provocará una disminución en la velocidad de reacción. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE, por sus siglas en inglés). La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-<sup>1</sup>H, y la misma reacción en la que el protio se sustituye por deuterio. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) hasta números muy grandes, tales como 50 o más. La sustitución de hidrógeno por tritio da como resultado un enlace todavía más fuerte que el deuterio y da efectos isotópicos numéricamente mayores.

El deuterio (<sup>2</sup>H o D) es un isótopo estable y no radiactivo del hidrógeno que tiene aproximadamente dos veces la

masa del protio ( $^1\text{H}$ ), el isótopo más común del hidrógeno. El óxido de deuterio ( $\text{D}_2\text{O}$  o "agua pesada") se parece y sabe como el  $\text{H}_2\text{O}$ , pero tiene propiedades físicas diferentes.

5 Cuando se da  $\text{D}_2\text{O}$  puro a roedores, es absorbido fácilmente. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando aproximadamente 0-15% del agua corporal se ha reemplazado por  $\text{D}_2\text{O}$ , los animales están sanos pero no pueden ganar peso tan rápidamente como el grupo de control (no tratado).  
10 Cuando aproximadamente 15-20% del agua corporal se ha reemplazado por  $\text{D}_2\text{O}$ , los animales se vuelven excitables. Cuando aproximadamente 20-25% del agua corporal se ha reemplazado por  $\text{D}_2\text{O}$ , los animales se vuelven tan excitables que sufren convulsiones frecuentes cuando son estimulados. Aparecen lesiones cutáneas, úlceras en las patas y los hocicos y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando aproximadamente 30% del agua corporal se ha reemplazado por  $\text{D}_2\text{O}$ , los animales no quieren comer y se vuelven comatosos. Su peso corporal se reduce bruscamente y sus índices metabólicos se reducen muy por debajo de lo normal, produciéndose la muerte con una sustitución por  $\text{D}_2\text{O}$  de aproximadamente 30 a aproximadamente 35%. Los efectos son reversibles a menos que más de un treinta por ciento del agua corporal previa se haya perdido debido al  $\text{D}_2\text{O}$ . Los estudios también han mostrado que la utilización de  $\text{D}_2\text{O}$  puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y mejorar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

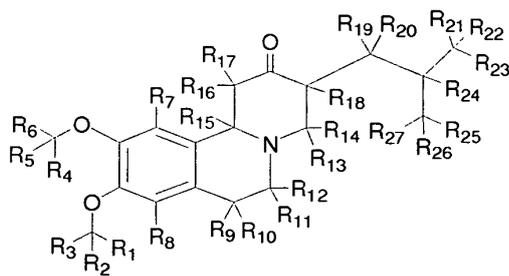
15 La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK, por sus siglas en inglés), la farmacodinámica (PD, por sus siglas en inglés) y los perfiles de toxicidad se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el DKIE se utilizó para disminuir la hepatotoxicidad del halotano, presumiblemente al limitar la producción de especies reactivas tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método puede no ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede conducir a un cambio metabólico. El cambio metabólico se produce cuando los xenógenos, secuestrados por enzimas de Fase I, se unen transitoriamente y se unen de nuevo en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (p. ej., oxidación). El cambio metabólico está permitido por el tamaño relativamente grande de los "bolsillos" de unión en muchas enzimas de Fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos así como conjuntamente a nuevos metabolitos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad. Tales problemas no son obvios y no son predecibles a priori para ninguna clase de fármaco.

20 La tetrabenacina es un inhibidor de VMAT2. Los enlaces carbono-hidrógeno de la tetrabenacina contienen una distribución natural de isótopos de hidrógeno, a saber  $^1\text{H}$  o protio (aproximadamente 99,9844%),  $^2\text{H}$  o deuterio (aproximadamente 0,0156%) y  $^3\text{H}$  o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por  $10^{18}$  átomos de protio). Niveles incrementados de incorporación de deuterio pueden producir un efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE) detectable que podría afectar a los perfiles farmacocinético, farmacológico y/o toxicológico de la tetrabenacina en comparación con tetrabenacina que tiene niveles naturales de deuterio.

25 Basándose en descubrimientos realizados en el laboratorio de los presentes inventores, sí como considerando la bibliografía, la tetrabenacina se metaboliza en seres humanos en los grupos isobutilo y metoxi. El presente enfoque tiene el potencial de evitar el metabolismo en estos sitios. Otros sitios de la molécula también pueden sufrir transformaciones que conducen a metabolitos con farmacología/toxicidad todavía desconocidas. Limitar la producción de estos metabolitos tiene el potencial de disminuir el peligro de la administración de tales fármacos e incluso puede permitir una dosificación incrementada y/o una eficacia incrementada. Todas estas transformaciones se pueden producir a través de enzimas expresadas polimórficamente, exacerbando la variabilidad entre pacientes. Además, algunos trastornos se tratan mejor cuando el sujeto se medica las 24 horas del día o durante un período de tiempo prolongado. Por todas las razones anteriores, una medicina con una semivida más prolongada puede dar como resultado mayor eficacia y ahorros de coste. Se pueden utilizar diversos patrones de deuteración para (a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (b) incrementar la semivida del fármaco originario, (c) disminuir el número de dosis necesario para alcanzar un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para alcanzar un efecto deseado, (e) incrementar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, (f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos, y/o (g) crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para polifarmacia, sea la polifarmacia intencionada o no. El enfoque de la deuteración tiene el fuerte potencial de frenar el metabolismo de la tetrabenacina y atenuar la variabilidad entre pacientes.

30 Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticas, ciertos de los cuales se ha encontrado que inhiben VMAT2, junto con métodos para sintetizar y utilizar los compuestos, incluyendo métodos para el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2 en un paciente al administrar los compuestos que se divulgan en la presente memoria.

La presente invención divulga compuestos de Fórmula estructural I:



(I)

o una de sus sales, solvatos o profármacos, en donde:

R<sub>1</sub>-R<sub>27</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y

al menos uno de R<sub>1</sub>-R<sub>27</sub> es deuterio.

- 5 En ciertas realizaciones, la Fórmula I puede incluir un solo enantiómero, una mezcla del enantiómero (+) y el enantiómero (-), una mezcla de aproximadamente 90% en peso o más del enantiómero (-) y aproximadamente 10% en peso o menos del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente 90% en peso o más del enantiómero (+) y aproximadamente 10% en peso o menos del enantiómero (-), un diastereoisómero individual o una mezcla de sus diastereoisómeros.
- 10 La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que: R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> representan deuterio y R<sub>2</sub>-R<sub>27</sub> representan hidrógeno, o una de sus sales.

Ciertos compuestos divulgados en la presente memoria pueden poseer actividad inhibitora de VMAT2 útil, y se pueden utilizar en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno en el que el VMAT2 representa un papel activo. Así, ciertas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos divulgados en la presente memoria junto con un portador farmacéuticamente aceptable, así como métodos para elaborar y utilizar los compuestos y las composiciones. La invención divulga métodos para inhibir VMAT2. Otras realizaciones divulgadas son métodos para tratar un trastorno mediado por VMAT2 en un paciente que necesite tal tratamiento, que comprenden administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición según la presente invención. También se divulga la utilización de ciertos compuestos divulgados en la presente memoria para la utilización en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno mejorado por la inhibición de VMAT2.

Los compuestos que se divulgan en la presente memoria también pueden contener isótopos menos frecuentes para otros elementos, incluyendo, pero no limitados a, <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C para carbono, <sup>33</sup>S, <sup>34</sup>S o <sup>36</sup>S para azufre, <sup>15</sup>N para nitrógeno y <sup>17</sup>O o <sup>18</sup>O para oxígeno.

25 En ciertas realizaciones, el compuesto divulgado en la presente memoria puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente 0,000005% de D<sub>2</sub>O o aproximadamente 0,00001% de DHO, suponiendo que todos los enlaces C-D del compuesto que se divulga en la presente memoria son metabolizados y liberados como D<sub>2</sub>O o DHO. En ciertas realizaciones, el nivel de D<sub>2</sub>O que se observa que provoca toxicidad en animales es mucho mayor incluso que el límite máximo de exposición provocado por la administración del compuesto enriquecido en deuterio que se divulga en la presente memoria. Así, en ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido en deuterio divulgado en la presente memoria no debe provocar toxicidad adicional debida a la formación de D<sub>2</sub>O o DHO durante el metabolismo del fármaco.

35 En ciertas realizaciones, los compuestos deuterados divulgados en la presente memoria mantienen los aspectos beneficiosos de las correspondientes moléculas no isotópicamente enriquecidas mientras que incrementan sustancialmente la dosis máxima tolerada, disminuyen la toxicidad, incrementan la semivida (T<sub>1/2</sub>), rebajan la concentración máxima en plasma (C<sub>máx</sub>) de la dosis eficaz mínima (MED, por sus siglas en inglés), rebajan la dosis eficaz y disminuyen así la toxicidad no relacionada con el mecanismo y/o rebajan la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

40 Con respecto a cualesquiera términos similares o idénticos encontrados tanto en las publicaciones o referencias citadas como los expuestos o definidos explícitamente en este documento, entonces esos términos, definiciones o significados expuestos explícitamente en este documento controlarán en todos los aspectos.

Según se utiliza en la presente memoria, los términos posteriores tienen los significados indicados.

Las formas singulares "un" "uno/una" y "el/la" se pueden referir a artículos plurales a menos que se indique específicamente otra cosa.

El término "aproximadamente", según se utiliza en la presente memoria, está destinado a cualificar los valores numéricos que modifica, indicando tal valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se cita un margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un diagrama o una tabla de datos, se debe entender que el término "aproximadamente" significa aquel intervalo que abarcaría el valor citado y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o hacia abajo también hasta esa cifra, teniendo en cuenta cifras significativas.

Cuando se divulgan intervalos de valores, y se utiliza la notación "de  $n_1$  ... a  $n_2$ " o " $n_1$ - $n_2$ ", donde  $n_1$  y  $n_2$  son los números, entonces, a menos que se especifique otra cosa, esta notación está destinada a incluir los propios números y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre e incluyendo los valores extremos.

El término "enriquecimiento en deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio de 1% en una posición dada significa que 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución natural de deuterio es aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición dada en un compuesto sintetizado utilizando materias primas no enriquecidas es aproximadamente 0,0156%. El enriquecimiento en deuterio se puede determinar utilizando métodos analíticos convencionales conocidos por el experto normal en la especialidad, incluyendo espectroscopia de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

El término "es/son deuterio", cuando se utiliza para describir una posición dada en una molécula tal como  $R_1$ - $R_{27}$  o el símbolo "D", cuando se utiliza para representar una posición dada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución natural de deuterio. En una realización, el enriquecimiento en deuterio es no menor de aproximadamente 1%, en otra no menor de aproximadamente 5%, en otra no menor de aproximadamente 10%, en otra no menor de aproximadamente 20%, en otra no menor de aproximadamente 50%, en otra no menor de aproximadamente 70%, en otra no menor de aproximadamente 80%, en otra no menor de aproximadamente 90%, o en otra no menor de aproximadamente 98% de deuterio en la posición especificada.

El término "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos frecuente de un elemento en una posición dada en una molécula en lugar del isótopo más frecuente del elemento.

El término "no isotópicamente enriquecido" se refiere a una molécula en la que los porcentajes de los diversos isótopos son sustancialmente los mismos que los porcentajes naturales.

Existen centros asimétricos en los compuestos divulgados en la presente memoria. Estos centros son designados por los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la invención abarca todas las formas isómeras estereoquímicas, incluyendo formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como isómeros D e isómeros L, y sus mezclas. Se pueden preparar sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos a partir de materias primas disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantiómeros seguido por una separación, tal como conversión en una mezcla de diastereoisómeros seguida por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la especialidad. Compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles comercialmente o se pueden elaborar y resolver mediante técnicas conocidas en la especialidad. Adicionalmente, los compuestos divulgados en la presente memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, "entgegen" (E) y "zusammen" (Z) así como sus mezclas apropiadas. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautómeros son proporcionados por esta invención. Adicionalmente, los compuestos divulgados en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término "enlace" se refiere a una conexión covalente entre dos átomos, o dos restos cuando se considera que los átomos ligados por el enlace son parte de una estructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple a menos que se especifique otra cosa. Una línea discontinua entre dos átomos en un dibujo de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición.

El término "trastorno", según se utiliza en la presente memoria, está destinado a ser generalmente sinónimo, y se utiliza intercambiamente con, los términos "enfermedad", "síndrome" y "situación" (como en una situación médica), ya que todos reflejan una situación anormal del cuerpo de un ser humano o un animal o de una de sus partes que impide el funcionamiento normal, y típicamente se manifiesta por signos y síntomas distintivos.

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento pretenden incluir aliviar o suprimir un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno, o aliviar o erradicar la causa o las causas del propio trastorno. Según se utiliza en la presente memoria, la referencia al "tratamiento" de un trastorno está destinada a incluir la prevención. Los

términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a un método para retrasar o impedir el comienzo de un trastorno, y/o sus síntomas concomitantes, evitando que un sujeto contraiga un trastorno o reduciendo el riesgo del sujeto de contraer un trastorno.

5 El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en alguna extensión, uno o más de los síntomas del trastorno que se trata. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, médico o médico clínico.

10 El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero no limitado a, un primate (p. ej., ser humano, mono, chimpancé, gorila y similares), roedores (p. ej., ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones y similares), lagomorfos, suidos (p. ej., cerdo, cerdo miniatura), equinos, caninos, felinos y similares. Los términos "sujeto" y "paciente" se utilizan intercambiamente en la presente memoria en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

15 El término "terapia combinada" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Tal administración abarca la coadministración de estos agentes terapéuticos de un modo sustancialmente simultáneo, tal como en una sola cápsula que tiene una relación fija de ingredientes activos o en múltiples cápsulas separadas para cada ingrediente activo. Además, tal administración también abarca la utilización de cada tipo de agente terapéutico de un modo secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para tratar los trastornos descritos en la presente memoria.

20 El término "trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos" se refiere a trastornos caracterizados por actos motores trastornados involuntarios y repetitivos, denominados de forma diversa "compulsivos", "rítmicos" o "estereotipados". En los seres humanos, los trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos pueden ser psicogénicos (p. ej., tics), idiopáticos (como, p. ej. en el síndrome de Tourette y la enfermedad de Parkinson, genéticos (como, p. ej., en la corea característica de la enfermedad de Huntington), infecciosos (como, p. ej., en la corea de Sydenham), o, como en la discinesia tardía, inducidos por fármacos. A menos que se indique otra cosa, "trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos" se refiere a e incluye todos los trastornos del movimiento psicogénicos, idiopáticos, genéticos e inducidos por fármacos.

25 El término "estereotipado" se refiere a un comportamiento repetido que aparece repetitivamente con una ligera variación o, menos comúnmente, como una serie de movimientos compleja.

30 El término "VMAT2" se refiere al transportador vesicular de monoaminas 2, una proteína de membrana integral que actúa para transportar monoaminas – particularmente neurotransmisores tales como dopamina, norepinefrina, serotonina e histamina - desde el citosol celular al interior de vesículas sinápticas.

35 El término "trastorno mediado por VMAT2" se refiere a un trastorno que se caracteriza por una actividad anormal del VMAT2. Un trastorno mediado por VMAT2 puede estar completamente o parcialmente mediado modulando VMAT2. En particular, un trastorno mediado por VMAT2 es uno en el que la inhibición de VMAT2 da como resultado algún efecto sobre el trastorno subyacente, p. ej., la administración de un inhibidor de VMAT2 da como resultado alguna mejora en al menos alguno de los pacientes que se tratan.

40 El término "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2" o "inhibición de VMAT2" se refiere a la capacidad del compuesto divulgado en la presente invención para alterar la función de VMAT2. Un inhibidor de VMAT2 puede bloquear o reducir la actividad de VMAT2 formando un enlace covalente reversible o irreversible entre el inhibidor y el VMAT2 o a través de la formación de un complejo enlazado no covalentemente. Tal inhibición se puede manifestar solo en tipos de células particulares o puede ser contingente en un episodio biológico particular. El término "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2" o "inhibición de VMAT2" también se refiere a alterar la función de VMAT2 disminuyendo la probabilidad de que se forme un complejo entre un VMAT2 y un sustrato natural.

45 El término "terapéuticamente aceptable" se refiere a que los compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas iónicas dipolares, etc.) que son adecuados para la utilización en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas correspondan a una relación beneficio/riesgo razonable y sean adecuados para su utilización pretendida.

50 El término "portador farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "portador fisiológicamente aceptable" o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptables, tales como una carga, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material encapsulante líquido o sólido. Cada componente debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para la utilización en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad excesivas u otros problemas o complicaciones, correspondiendo a una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, **2005**; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5ª Edición; Rowe et al., Eds., *The*

*Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª Edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).*

5 Los términos "ingrediente activo", "compuesto activo" y "sustancia activa" se refieren a un compuesto que se administra, solo o en combinación, con uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico" se refieren a un compuesto, o una de sus composiciones farmacéuticas, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

10 El término "excipiente que controla la liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de la liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

15 El término "excipiente que no controla la liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o el lugar de la liberación de la sustancia activa desde una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

El término "profármaco" se refiere a un derivado funcional como compuesto del compuesto que se divulga en la presente memoria y es fácilmente convertible en el compuesto originario in vivo. Los profármacos son útiles a menudo debido a que, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto originario. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles mediante administración oral mientras que el compuesto originario no lo es. El profármaco también puede tener solubilidad en composiciones farmacéuticas potenciada sobre el compuesto originario. Un profármaco también se puede convertir en el fármaco originario mediante diversos mecanismos, incluyendo procedimientos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véanse Harper, *Progress in Drug Research* **1962**, *4*, 221-294; Morozowich et al. en "Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. **1977**; "Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application", Roche Ed., APHA Acad. Pharm. Sci. **1987**; "Design of Prodrugs", Bundgaard, Elsevier, 1985; Wang et al., *Curr. Pharm. Design* **1999**, *5*, 265-287; Pauletti et al., *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *27*, 235-256; Mizen et al., *Pharm. Biotech.* **1998**, *11*, 345-365; Gagnault et al., *Pract. Med. Chem.* **1996**, 671-696; Asghamejad en "Transport Processes in Pharmaceutical Systems", Amidon et al., Ed., Marcell Dekker, 185-218, **2000**; Balant et al., *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* **1990**, *15*, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 183-209; Browne, *Clin. Neuropharmacol.* **1997**, *20*, 1-12; Bundgaard, *Arch. Pharm. Chem.* **1979**, *86*, 1-39; Bundgaard, *Controlled Drug Delivery* **1987**, *17*, 179-96; Bundgaard, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1992**, *8*, 1-38; Fleisher et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 115-130; Fleisher et al., *Methods Enzymol.* **1985**, *112*, 360-381; Farquhar et al., *J. Pharm. Sci.* **1983**, *72*, 324-325; Freeman et al., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 875-877; Friis y Bundgaard, *Eur. J. Pharm. Sci.* **1996**, *4*, 49-59; Gangwar et al., *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs*, **1977**, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* **1993**, *45*, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 241-273; Stella et al., *Drugs* **1985**, *29*, 455-73; Tan et al., *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1996**, *19*, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* **1997**, *2*, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1999**, *39*, 63-80; Waller et al., *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1989**, *28*, 497-507.

40 Los compuestos divulgados en la presente memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. El término "sal terapéuticamente aceptable", según se utiliza en la presente memoria, representa sales o formas iónicas dipolares de los compuestos divulgados en la presente memoria que son terapéuticamente aceptables según se define en la presente memoria. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o separadamente haciendo reaccionar el compuesto apropiado con un ácido o una base adecuados. Sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácidas y básicas. Para un análisis más completo de la preparación y selección de sales, refiérase a "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use", Stah y Wermuth, Ed., (Wiley-VCH y VHCA, Zúrich, 2002) y Berge et al., *J. Pharm. Sci.* **1977**, *66*, 1-19.

Ácidos adecuados para la utilización en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico y ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido benenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxoglutarico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ( $\pm$ )-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ )-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico y ácido valérico.

Bases adecuadas para la utilización en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero no limitadas a, bases inorgánicas, tales como hidróxido magnésico, hidróxido cálcico, hidróxido potásico, hidróxido de cinc o hidróxido sódico; y bases orgánicas, tales como aminas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, aminas alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metilglucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, metilamina, piperidina, piperacina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

Aunque es posible que los compuestos de esta invención se administren como el producto químico bruto, también es posible presentarlos como una composición farmacéutica. Según esto, se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos divulgados en la presente memoria, o uno o más de sus sales, profármacos o solvatos, junto con uno o más de sus portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. Una formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Cualesquiera de las técnicas, los portadores y los excipientes conocidos se pueden utilizar como es adecuado y como se entiende en la especialidad; p. ej., en *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria se pueden fabricar de cualquier modo conocido en la especialidad, p. ej., mediante procedimientos de mezclado, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsionamiento, encapsulación, inclusión o compresión. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida y programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar según métodos y técnicas convencionales conocidos por los expertos en la especialidad (véase Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, **2002**; Vol. 126).

Las composiciones incluyen las adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedularmente), intraperitoneal, transmucosa, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la ruta más adecuada puede depender por ejemplo de la situación y el trastorno del receptor. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la especialidad de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de esta invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos ("ingrediente activo") con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan asociando uniformemente e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, conformando el producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de los compuestos divulgados en la presente memoria adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o una emulsión líquida como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El ingrediente activo también se puede presentar como un bolo, un electuario o una pasta.

Preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen comprimidos, cápsulas de apriete hechas de gelatina, así como cápsulas selladas blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden elaborar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos elaborados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglutinantes, diluyentes inertes o agentes lubricantes, tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir o ranurar y se pueden formular a fin de proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo desde los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosificaciones adecuadas para tal administración. Las cápsulas de apriete pueden contener los ingredientes activos mezclados con una carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico y, opcionalmente, estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de las grageas se pueden proveer de revestimientos adecuados. Con este propósito, se pueden utilizar soluciones de azúcar concentradas, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes o mezclas de disolventes orgánicos adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o los revestimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

Los compuestos se pueden formular para administración parenteral mediante inyección, p. ej., mediante inyección

- en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej., en ampollas o en recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes formuladores tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de monodosis o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en forma de polvo o en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere solo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de la utilización. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.
- Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácido graso sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que incrementan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes que incrementan la solubilidad de los compuestos adecuados para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.
- Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también se pueden formular como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante implante (por ejemplo subcutáneamente o intramuscularmente) o mediante inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.
- Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles formulados de modo convencional. Tales composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o tragacanto.
- Los compuestos también se pueden formular en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contienen bases de supositorio convencionales tales como mantequilla de cacao, polietilenglicol u otros glicéridos.
- Ciertos compuestos divulgados en la presente memoria se pueden administrar tópicamente, esto es mediante administración no sistémica. Esta incluye la aplicación de un compuesto divulgado en la presente memoria externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de tal compuesto al oído, el ojo o la nariz, de modo que el compuesto no penetre significativamente en la corriente sanguínea. En contraste, la administración sistémica se refiere a administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.
- Formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta la zona de inflamación tales como geles, linimentos, lociones, cremas, pomadas o pastas, y gotas adecuadas para la administración al ojo, el oído o la nariz.
- Para la administración mediante inhalación, los compuestos se pueden aportar desde un insuflador, envases presurizados nebulizadores u otros medios convenientes para aportar una rociadura de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para aportar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración mediante inhalación o insuflación, los compuestos según la invención pueden tomar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo el compuesto y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón. La composición en polvo se puede presentar en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas, cartuchos, gelatina o blísteres desde los que el polvo se puede administrar con la ayuda de un inhalador o insuflador.
- Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, según se cita posteriormente en la presente memoria, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.
- Los compuestos se pueden administrar oralmente o a través de inyección en una dosis de 0,1 a 500 mg/kg al día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que sea eficaz en tal dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo unidades que contiene de 5 mg a 500 mg, habitualmente de alrededor de 10 mg a 200 mg.
- La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación simple variará dependiendo del enfermo tratado y el modo de administración particular.

Los compuestos se pueden administrar de varios modos, p. ej. oralmente, tópicamente o mediante inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico a cargo. El nivel específico de dosis para un paciente particular dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, las dietas, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se trate y la gravedad del trastorno que se trate. Además, la ruta de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

En caso de que la situación del paciente no mejore, a discreción del doctor la administración de los compuestos se puede realizar crónicamente, esto es, durante un período de tiempo ampliado, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente, a fin de mejorar o controlar o limitar de otro modo los síntomas del trastorno del paciente.

En caso de que el estado del paciente no mejore, a discreción del doctor la administración de los compuestos puede aportarse continuamente o suspenderse temporalmente durante un cierto espacio de tiempo (es decir, unas "descanso del fármaco").

Una vez que se ha producido la mejoría de las situaciones del paciente, si es necesario se administra una dosis de mantenimiento. Posteriormente, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se retenga el trastorno mejorado. Sin embargo, los pacientes pueden requerir un tratamiento intermitente a largo plazo con cualquier recaída de los síntomas.

Se divulgan en la presente memoria métodos para tratar un trastorno mediado por VMAT2 que comprenden administrar a un sujeto que tenga o se sospecha que tenga tal trastorno una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como los divulgados en la presente memoria o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables.

Trastornos mediados por VMAT2 incluyen, pero no se limitan a, trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos y/o cualquier trastorno que pueda ser acortado, aliviado o prevenido administrando un inhibidor de VMAT2. En ciertas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético crónico es la enfermedad de Huntington.

En ciertas realizaciones, un método para tratar un trastorno mediado por VMAT2 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como los divulgados en la presente memoria, o una de sus sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables, a fin de afectar a: (1) una variación entre individuos disminuida en los niveles en plasma del compuesto o uno de sus metabolitos; (2) niveles en plasma medios incrementados del compuesto o niveles en plasma medios disminuidos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) inhibición disminuida de, y/o metabolismo por, al menos una isoforma de citocromo P<sub>450</sub> o monoamina oxidasa en el sujeto; (4) metabolismo disminuido a través de al menos una isoforma de citocromo P<sub>450</sub> polimórficamente expresada en el sujeto; (5) al menos un criterio de valoración de control del trastorno y/o erradicación del trastorno mejorado de forma estadísticamente significativa; (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno, (7) prevención de la recaída, o retraso del debilitamiento o la aparición, de parámetros alimentarios o hepáticos anormales como el principal beneficio clínico, o (8) reducción o eliminación de cambios perjudiciales en cualesquiera criterios de valoración diagnósticos de la función hepatobiliar, en comparación con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

En ciertas realizaciones, se disminuye la variación entre individuos en los niveles en plasma de los compuestos que se divulgan en la presente memoria, o sus metabolitos; se incrementan los niveles en plasma medios del compuesto que se divulga en la presente memoria; se disminuyen los niveles en plasma medios de un metabolito del compuesto que se divulga en la presente memoria; se disminuye la inhibición de una isoforma de citocromo P<sub>450</sub> o monoamina oxidasa por un compuesto como el divulgado en la presente memoria; o se disminuye el metabolismo del compuesto que se divulga en la presente memoria por al menos una isoforma de citocromo P<sub>450</sub> expresada polimórficamente; en más de aproximadamente 5%, más de aproximadamente 10%, más de aproximadamente 20%, más de aproximadamente 30%, más de aproximadamente 40%, o en más de aproximadamente 50% en comparación con el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido.

Los niveles en plasma del compuesto que se divulga en la presente memoria, o sus metabolitos, se pueden medir utilizando los métodos descritos por Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* **2005**, 19, 1943-1950; Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1989**, 493(2), 392-7; Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* **1966**, 15(5), 645-55; Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* **1987**, 15(2), 250-5; Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1981**, 226(1), 175-82; y cualesquiera referencias citadas allí o modificaciones realizadas de los mismos.

Ejemplos de isoformas de citocromo P<sub>450</sub> en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51.

Ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, MAO<sub>A</sub> y MAO<sub>B</sub>.

La inhibición de la isoforma de citocromo P<sub>450</sub> se mide mediante el método de Ko et al. (*British Journal of Clinical Pharmacology*, **2000**, 49, 343-351). La inhibición de la isoforma MAO<sub>A</sub> se mide mediante el método de Weyler et al. (*J. Biol Chem.* **1985**, 260, 13199-13207). La inhibición de la isoforma MAO<sub>B</sub> se mide mediante el método de Uebelhack et al. (*Pharmacopsychiatry*, **1998**, 31, 187- 192).

5

Ejemplos de isoformas de citocromo P<sub>450</sub> expresadas polimórficamente en un sujeto mamífero incluyen, pero no se limitan a, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

Las actividades metabólicas de microsomas hepáticos, isoformas de citocromo P<sub>450</sub> e isoformas de monoamina oxidasa se miden mediante los métodos descritos en la presente memoria.

10 Ejemplos de criterios de valoración mejorados de control del trastorno y/o erradicación del trastorno o efectos clínicos mejorados incluyen, pero no se limitan a, cambio desde la referencia en la puntuación de corea de la escala unificada de puntuación de la enfermedad de Huntington (UHDRS, por sus siglas en inglés).

Ejemplos de criterios de valoración diagnósticos de la función hepatobiliar incluyen, pero no se limitan a, alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámica pirúvica en suero ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), las relaciones ALT/AST, aldolasa sérica, fosfatasa alcalina ("ALP"), niveles de amoníaco, bilirrubina,  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidasa ("GGTP," " $\gamma$ -GTP" o "GGT"), leucina-aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ultrasonografía hepática, barrido nuclear hepático, 5'-nucleotidasa y proteína en sangre. Los puntos finales hepatobiliares se comparan con los niveles normales indicados que se dan en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, **1999**. Estos ensayos son realizados por laboratorios acreditados según el protocolo estándar.

15

20

Además de ser útiles para el tratamiento de seres humanos, ciertos compuestos y formulaciones divulgados en la presente memoria también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

25 Terapia combinada

Los compuestos divulgados en la presente memoria también se pueden combinar o utilizarse en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2. O, solo a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria se puede mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener sólo un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico el beneficio terapéutico global para el paciente se mejora).

30

Tales otros agentes, adyuvantes o fármacos se pueden administrar, mediante una ruta y en una cantidad comúnmente utilizadas para los mismos, simultáneamente o secuencialmente con un compuesto como los divulgados en la presente memoria. Cuando un compuesto como los divulgados en la presente memoria se utiliza contemporáneamente con uno o más de otros fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que contiene tales otros fármacos además del compuesto divulgado en la presente memoria, pero no se requiere.

35

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más antipsicóticos, incluyendo, pero no limitados a, clorpromacina, levomepromacina, promacina, acepromacina, triflupromacina, ciamemacina, clorproetacina, dixiracina, flufenacina, perfenacina, proclorperacina, tiopropazato, trifluoperacina, acetofenacina, tioproperacina, butaperacina, peracina, periciacina, tioridacina, mesoridacina, pipotiaccina, haloperidol, trifluoperidol, melperona, moperona, pipamperona, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanisona, oxipertina, molindona, sertindol, ciprasidona, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol, fluspirileno, pimocida, penfluridol, loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, tetrabenacina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, remoxiprida, amisulprida, veraliprida, levosulpirida, litio, protipendilo, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina, pripiprazol y paliperidona.

40

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente memoria se pueden combinar con una o más benzodiazepinas ("tranquilizantes secundarios"), incluyendo, pero no limitadas a, alprazolam, adinazolam, bromacepam, camacepam, clobazam, clonacepam, clotiacepam, cloxazolam, diacepam, loflazepato de etilo, estizolam, fludiazepam, flunitrazepam, halacepam, loxazolam, loracepam, medacepam, dazolam, nitracepam, nordacepam, oxacepam, cloracepato potásico, pinacepam, pracepam, tofisopam, triazolam, temacepam y clordiazepóxido.

50

En ciertas realizaciones, los compuestos divulgados en la presente memoria se pueden combinar con olanzapina o pimocida.

Los compuestos divulgados en la presente memoria también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, incluyendo, pero no limitados a, agentes antiretrovirales; inhibidores de CYP3A; inductores de CYP3A; inhibidores de proteasas; agonistas adrenérgicos; anticolinérgicos; estabilizantes de células cebadas;

55

xantinas; antagonistas de leucotrienos; tratamientos con glucocorticoides; anestésicos locales o generales; agentes antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, por sus siglas en inglés), tales como naproxeno; agentes antibacterianos, tales como amoxicilina; inhibidores de proteína de transferencia de éster colesterílico (CETP, por sus siglas en inglés), tales como anacetrapib; agentes antifúngicos, tales como isoconazol; tratamientos de la sepsis, tales como drotrecogina- $\alpha$ ; esteroides, tales como hidrocortisona; anestésicos locales o generales, tales como quetamina; inhibidores de la reabsorción de norepinefrina (NRI, por sus siglas en inglés) tales como atomoxetina; inhibidores de la reabsorción de dopamina (DARI, por sus siglas en inglés), tales como fenidato de metilo; inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina (SNRI, por sus siglas en inglés), tales como milnaciprano; sedantes, tales como diazepam; inhibidores de la reabsorción de norepinefrina-dopamina (NDRI, por sus siglas en inglés), tales como bupropión; inhibidores de la reabsorción de serotonina-norepinefrina-dopamina (SNDRI, por sus siglas en inglés), tales como venlafaxina; inhibidores de monoamina oxidasa, tales como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de enzima conversiva de endotelina (ECE, por sus siglas en inglés), tales como fosforamidón; opioides, tales como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxano, tales como ifetrobán; abridores de canales del potasio; inhibidores de trombina, tales como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de factores de crecimiento, tales como moduladores de la actividad de PDGF; antagonistas de factores de activación de plaquetas (PAF, por sus siglas en inglés); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (p. ej., abximab, eptifibatida y tirofiban), antagonistas de P2Y<sub>12</sub> (p. ej., clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tales como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tales como enoxaparina; inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP, por sus siglas en inglés); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores dobles de NEP-ACE), tales como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tales como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno-sintetasa; fibratos; secuestradores de ácidos biliares, tales como questrano; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de canales del calcio, tales como besilato de amlodipino; activadores de canales del potasio; agentes  $\alpha$ -muscarínicos; agentes  $\beta$ -muscarínicos, tales como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tales como clorotiacida, hidroclorotiacida, flumetiácida, hidroflumetiácida, bendroflumetiácida, metilclorotiacida, triclorometiacida, politiácida, benzotiácida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida y espironolactona; agentes trombolíticos, tales como activador del plasminógeno tisular (tPA por sus siglas en inglés), tPA recombinante, estreptoquinasa, uroquinasa, prouroquinasa y complejo activador de plasminógeno-estreptoquinasa anisoilado (APSAC, por sus siglas en inglés); agentes antidiabéticos, tales como biguanidas (p. ej. metformina), inhibidores de glucosidasa (p. ej., acarbosa), insulinas, meglitinidas (p. ej., repaglinida), sulfonilureas (p. ej., glimepirida, gliburida y glipicida), tiozolidinodionas (p. ej. troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR- $\gamma$ ; antagonistas de receptores de mineralocorticoides, tales como espironolactona y eplerenona; secretagogos de hormonas del crecimiento; inhibidores de aP2; inhibidores de fosfodiesterasas, tales como inhibidores de PDE III (p. ej., cilostazol) e inhibidores de PDE V (p. ej., sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de proteína tirosina cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolímus, Prograf), micofenolato de mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerosos y agentes citotóxicos (p. ej., agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triacenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclina, bleomicina, mitomicina, dactinomomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de farnesil-proteína-transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (p. ej., cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestina y antagonistas de hormona liberadora de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes destructores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de prenil-proteína-transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF- $\alpha$ , tales como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes variados tales como hidroxurea, procarbacin, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

Así, en otro aspecto, ciertas realizaciones proporcionan métodos para tratar trastornos mediados por VMAT2 en un sujeto que necesite tal tratamiento que comprenden administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto divulgado en la presente memoria para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, en combinación con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno. En un aspecto relacionado, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado en la presente memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2.

60 Métodos sintéticos generales para preparar los compuestos

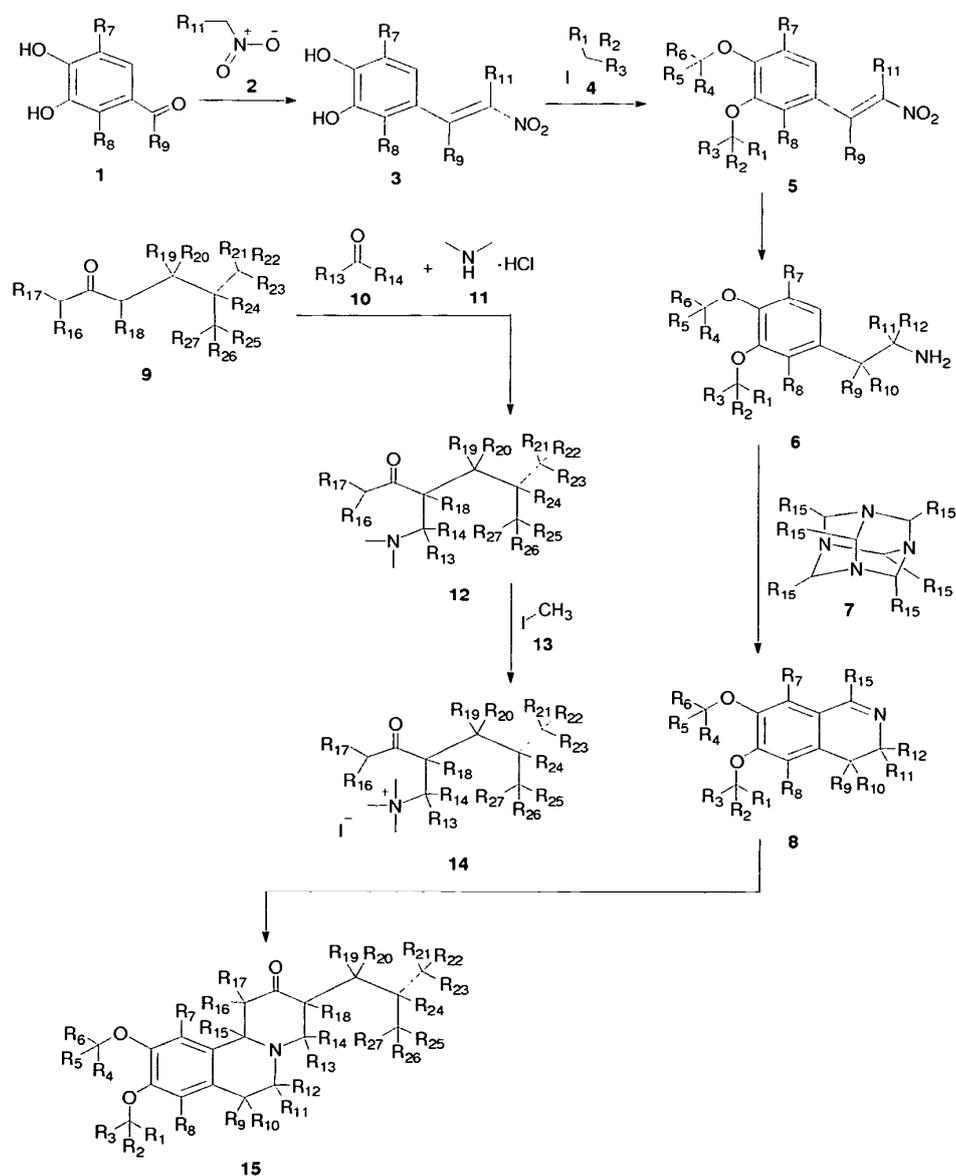
El hidrógeno isotópico se puede introducir en un compuesto como el divulgado en la presente memoria mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, por las que los grados de incorporación están predeterminados; y/o mediante técnicas de intercambio, en las que los grados de incorporación están determinados

por las condiciones de equilibrio, y pueden ser muy variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas sintéticas, en las que tritio o deuterio se inserta directamente y específicamente mediante reactivos tritiodos o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden dar alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química requerida. Por otra parte, las técnicas de intercambio pueden dar una incorporación inferior de tritio o deuterio, distribuyéndose a menudo el isótopo sobre muchos sitios de la molécula.

Los compuestos que se divulgan en la presente memoria se pueden preparar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica y modificaciones habituales de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente memoria y modificaciones habituales de los mismos, y/o procedimientos encontrados en DaSilva et al., *Appl. Radiat. Isot.*, **1993**, *44(4)*, 673-676; Popp et al., *J. Pharm. Sci.*, **1978**, *67(6)*, 871-873; Ivanov et al., *Heterocycles* **2001**, *55(8)*, 1569-1572; el documento US 2.830.993; el documento US 3.045.021; el documento WO 2007/130365; el documento WO 2008/058261, que se incorporan por la presente en su totalidad, y las referencias citadas en los mismos y sus modificaciones habituales. Los compuestos que se divulgan en la presente memoria también se pueden preparar según se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones habituales de los mismos.

Los siguientes esquemas se pueden utilizar para poner en práctica la presente invención. Cualquier posición mostrada como hidrógeno se puede sustituir opcionalmente por deuterio.

Esquema I

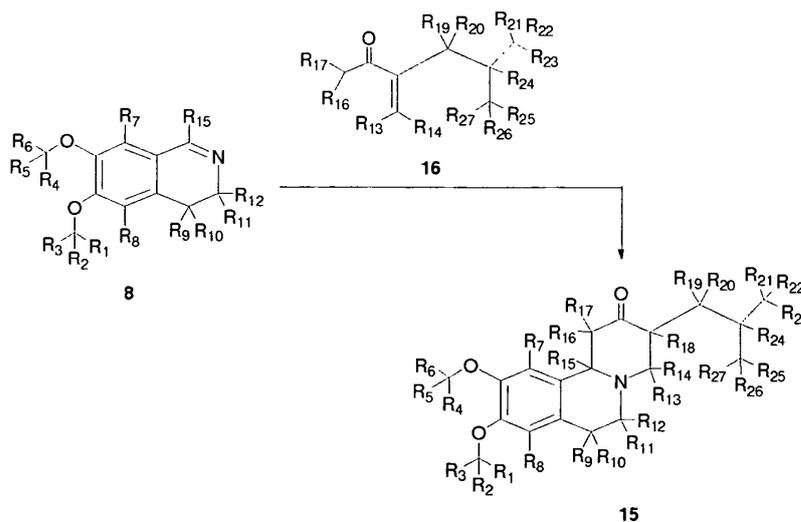


El compuesto 1 se hace reaccionar con el compuesto 2 en un disolvente apropiado, tal como nitrometano, en presencia de un ácido apropiado, tal como acetato amónico, a una temperatura elevada para dar el compuesto 3. El

compuesto **3** se hace reaccionar con el compuesto **4** en presencia de una base apropiada, tal como carbonato potásico, en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto **5**. El compuesto **5** se hace reaccionar con un reactivo reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura elevada para dar el compuesto **6**. El compuesto **6** se hace reaccionar con el compuesto **7** en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente apropiado, tal como ácido acético, a una temperatura elevada para dar el compuesto **8**. El compuesto **9** se hace reaccionar con el compuesto **10** y el compuesto **11**, en un disolvente apropiado, tal como metanol, a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto **12**. El compuesto **12** se hace reaccionar con el compuesto **13** en un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo, para dar el compuesto **14**. El compuesto **14** se hace reaccionar con el compuesto **8** en un disolvente apropiado, tal como etanol, a una temperatura elevada para dar el compuesto **15** de Fórmula I.

Se puede incorporar deuterio en diferentes posiciones sintéticamente, según los procedimientos sintéticos que se muestran en el Esquema I, utilizando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub>, se puede utilizar el compuesto **4** con las correspondientes sustituciones por deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>7</sub>-R<sub>9</sub>, se puede utilizar el compuesto **1** con las correspondientes sustituciones por deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>10</sub> y R<sub>12</sub>, se puede utilizar deuteruro de litio y aluminio. Para introducir deuterio en R<sub>11</sub>, se puede utilizar el compuesto **2** con la correspondiente sustitución por deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>13</sub>-R<sub>14</sub>, se puede utilizar el compuesto **10** con las correspondientes sustituciones por deuterio. Para introducir deuterio en R<sub>15</sub>, se puede utilizar el compuesto **7** con la correspondiente sustitución por deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>16</sub>-R<sub>27</sub>, se puede utilizar el compuesto **9** con las correspondientes sustituciones por deuterio.

Esquema II



El compuesto **8** se hace reaccionar con el compuesto **16** en un disolvente apropiado, tal como agua, en presencia de una base apropiada, tal como hidróxido sódico, para producir un compuesto **15** de Fórmula I.

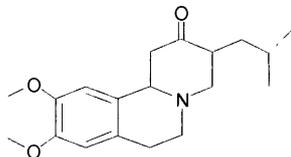
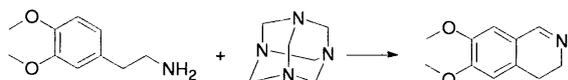
Se puede incorporar deuterio en diferentes posiciones sintéticamente, según los procedimientos sintéticos que se muestran en el Esquema II, usando productos intermedios deuterados apropiados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>1</sub>-R<sub>12</sub> y R<sub>15</sub>, se puede utilizar el compuesto **8** con las correspondientes sustituciones por deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R<sub>3</sub>-R<sub>14</sub> y R<sub>16</sub>-R<sub>17</sub> y R<sub>19</sub>-R<sub>27</sub>, se puede utilizar el compuesto **16** con las correspondientes sustituciones por deuterio. Para introducir deuterio en R<sub>18</sub>, se puede utilizar óxido de deuterio.

El deuterio también se puede incorporar en diversas posiciones, selectivamente o no selectivamente, a través de un método de intercambio protón-deuterio conocido en la técnica.

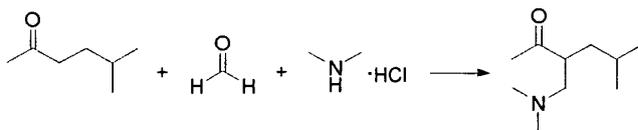
La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Todos los nombres de la IUPAC se generaron utilizando ChemDraw 10.0 de CambridgeSoft.

**Ejemplos**

## Ejemplo 1 - Ejemplo de referencia

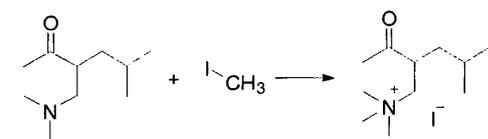
3-Isobutil-9,10-bis(metilamino)-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2(11*bH*)-ona (tetrabenacina)5 Etapa 1

6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina: Se añadió ácido acético/ácido trifluoroacético (100 ml) a una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina (20 g, 110,38 mmol, 1,00 equiv.) y hexametilentetramina (31 g, 221,11 mmol, 2,00 equiv.). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas en un baño de aceite. Después de añadir agua (100 ml), la solución se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato sódico anhidro. Los sólidos se retiraron mediante filtración, y el filtrado resultante se concentró a vacío para dar el producto del epígrafe como un aceite amarillo (20 g, rendimiento = 95%). LC-MS:  $m/z = 192(\text{MH})^+$ .

Etapa 2

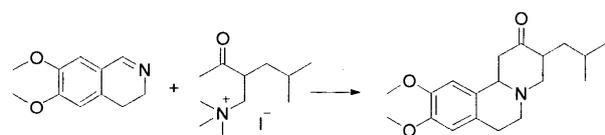
3-((Dimetilamino)metil)-5-metil-hexan-2-ona: Se añadieron paraformaldehído (5,5 g, 183,33 mmol, 1,60 equiv.) e hidrocloreuro de dimetilamina (10 g, 122,70 mmol, 1,00 equiv.) a una solución de 5-metilhexan-2-ona (50 g, 437,83 mmol, 3,00 equiv.) y metanol (30 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y a continuación el pH se ajustó hasta aproximadamente 8 con hidróxido sódico (10%). Un tratamiento extractivo estándar con éter (3 x 100 ml) daba el producto del epígrafe como un aceite amarillo (12 g, rendimiento = 57%).

## Etapa 3



Yoduro de (2-acetil-4-metil-pentil)-trimetil-amonio: Se añadió gota a gota yodometano (20 g, 140,94 mmol, 2,00 equiv.) a una solución de 3-((dimetilamino)metil)-5-metilhexan-2-ona (12 g, 70,05 mmol, 1,00 equiv.) y acetato de etilo (50 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 16 horas y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir el producto del epígrafe (15 g, rendimiento = 68%).

## Etapa 4

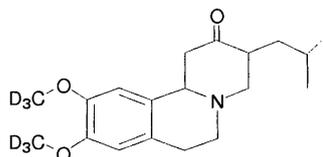


3-Isobutil-9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2(11*bH*)-ona: Se añadió yoduro de (2-acetil-4-metil-pentil)-trimetil-amonio (800 mg, 2,55 mmol, 1,00 equiv) a una solución de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (100 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv.) y etanol (10 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas, y a continuación se añadió agua (20 ml). Después de un tratamiento extractivo estándar con diclorometano (3 x 50 ml), el residuo en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:4)) para producir el compuesto del epígrafe como un sólido blanco (300 mg,

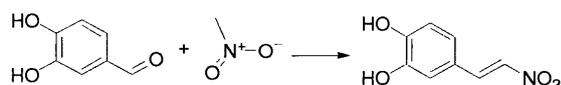
rendimiento = 36%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,94-3,14 (m, 4H), 2,31-2,65 (m, 4H), 1,73-1,81 (t, 1H, J = 11,4), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,996-1,067 (t, 1H, J = 10,5), 0,79-0,85 (m, 6H) LC-MS: m/z = 318(MH)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 2

- 5 3-Isobutil-9,10-*d*<sub>6</sub>-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin- 2(11*bH*)-ona (*d*<sub>6</sub>-tetrabenacina)

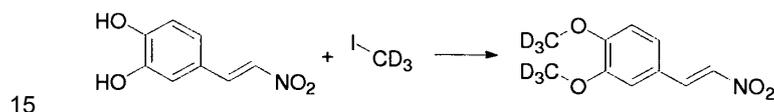


## Etapa 1



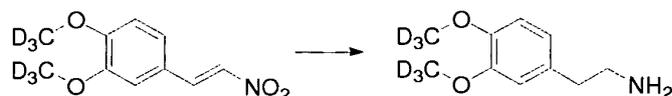
- 10 4-(2-Nitrovinil)benzeno-1,2-diol: Se añadió acetato amónico (5,6 g, 72,73 mmol, 1,00 equiv) a una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (10 g, 72,41 mmol, 1,00 equiv.) y nitrometano (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y a continuación se concentró a vacío. A continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:5)) para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (8 g, rendimiento = 61%).

## Etapa 2



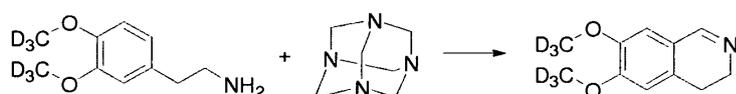
- 20 *d*<sub>6</sub>-(*E*)-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno: Se añadió gota a gota *d*<sub>3</sub>-yodometano (4,3 g, 31 mmol, 1,10 equiv.) a una solución de (*E*)-4-(2-nitrovinil)benzeno-1,2-diol (5 g, 28 mmol, 1,00 equiv.), dimetilformamida (50 ml) y carbonato potásico (20 g, 140 mmol, 5,00 equiv.). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 50°C durante aproximadamente 16 horas. La suspensión se filtró, la torta filtrante se lavó con acetato de etilo y los lavados se combinaron con el filtrado. A continuación, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 x 3 ml) y se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a vacío para dar el producto del epígrafe como un aceite amarillo (5 g, rendimiento = 77%).

## Etapa 3



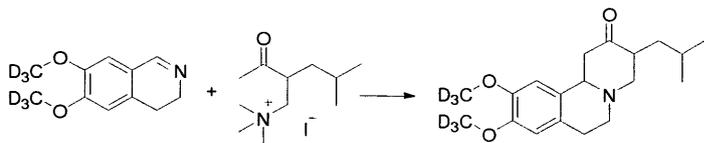
- 25 2-(3,4-*d*<sub>6</sub>-Dimetoxifenil)etanamina: A aproximadamente 0°C, se añadió gota a gota una solución de *d*<sub>6</sub>-(*E*)-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (8 g, 44,17 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (20 ml) a una solución de hidruro de litio y aluminio (1,6 g, 42,11 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (30 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y a continuación se añadió agua (10 ml). Después de retirar los sólidos mediante filtración, el filtrado se secó sobre sulfato magnésico anhidro y se concentró a vacío para dar el producto del epígrafe como un sólido amarillo (6 g, rendimiento = 93%). LC-MS: m/z = 188 (MH)<sup>+</sup>.

## Etapa 4



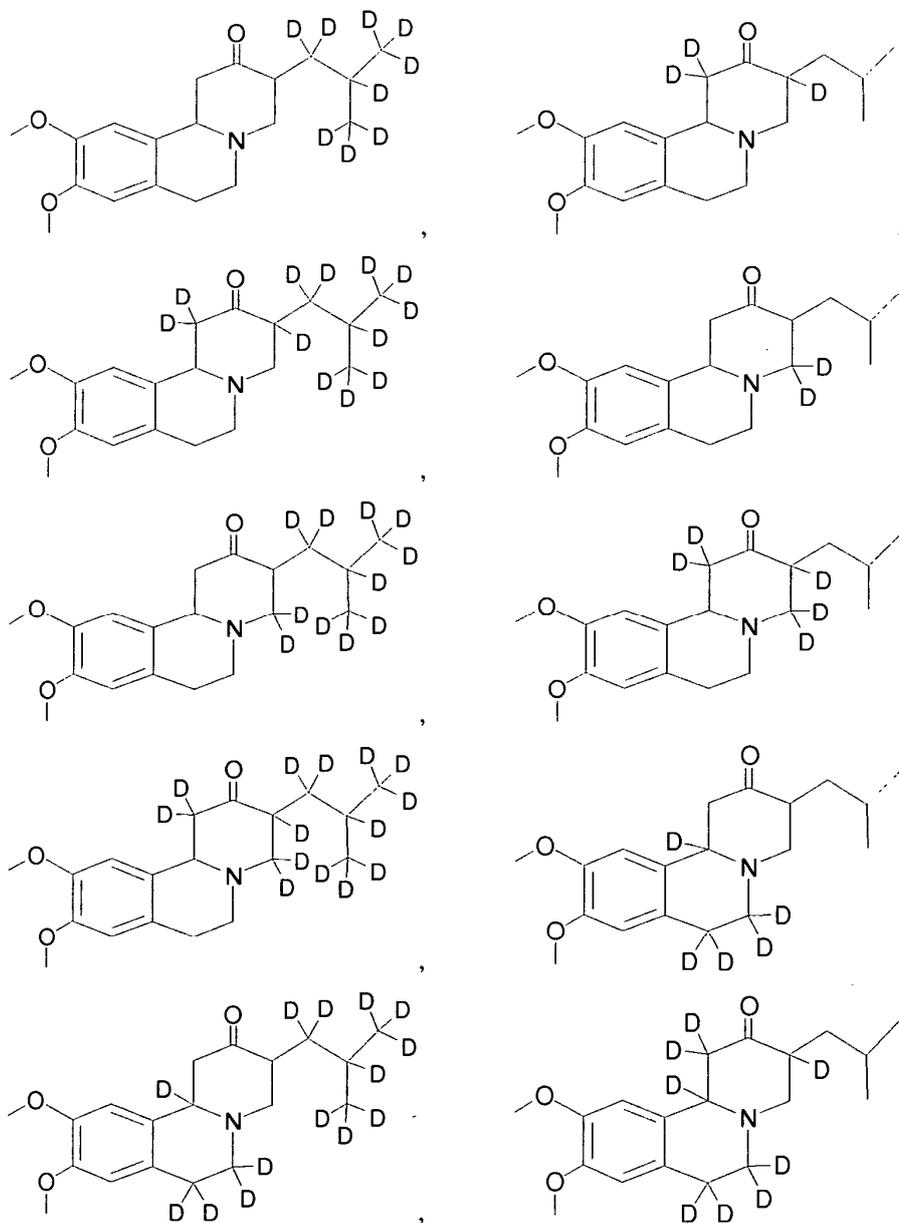
- 35 6,7-*d*<sub>6</sub>-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1, pero sustituyendo la 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina por 2-(3,4-*d*<sub>6</sub>-dimetoxifenil)etanamina. El producto del epígrafe se aisló como un aceite amarillo (20 g, rendimiento = 95%).

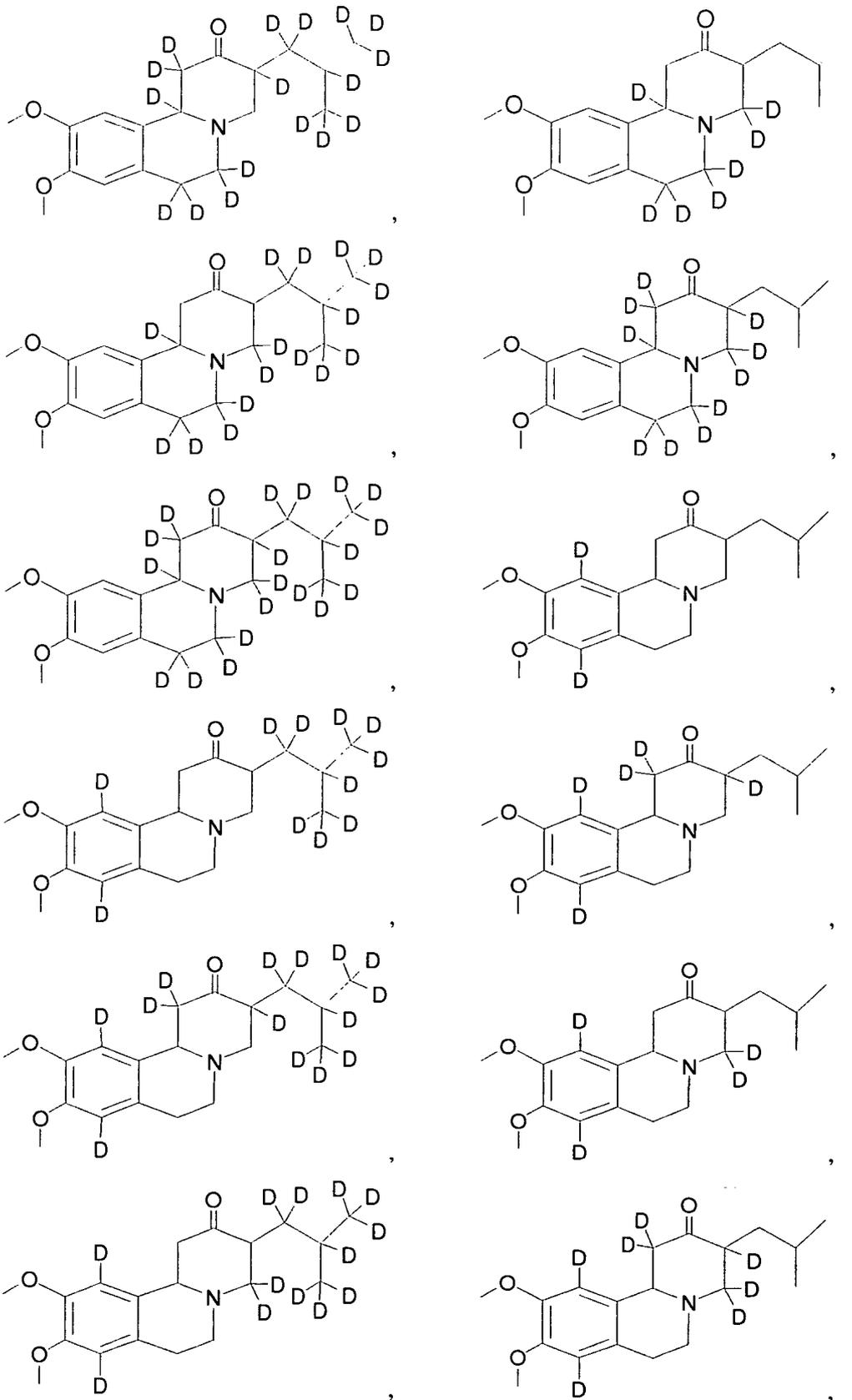
## Etapa 5

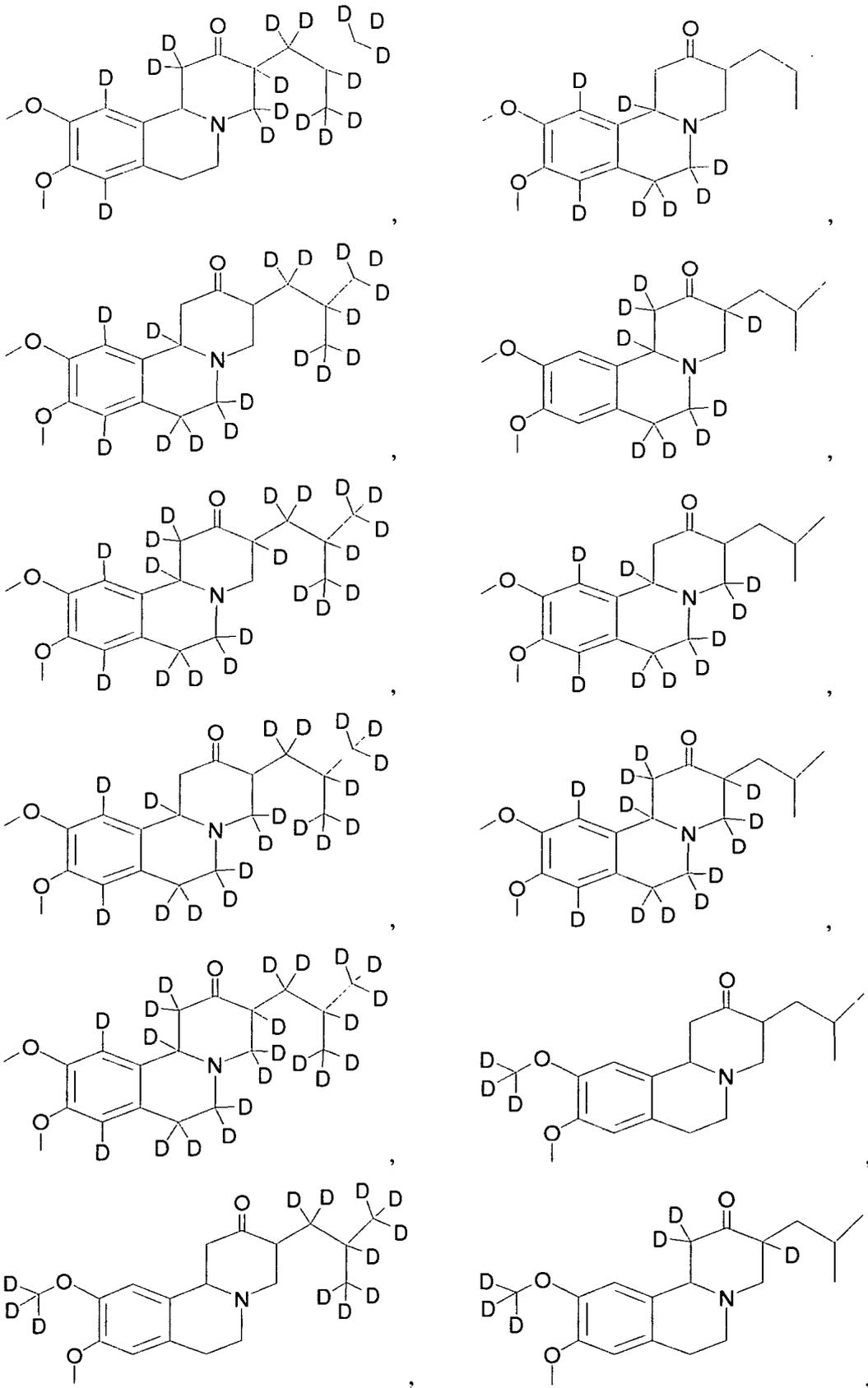


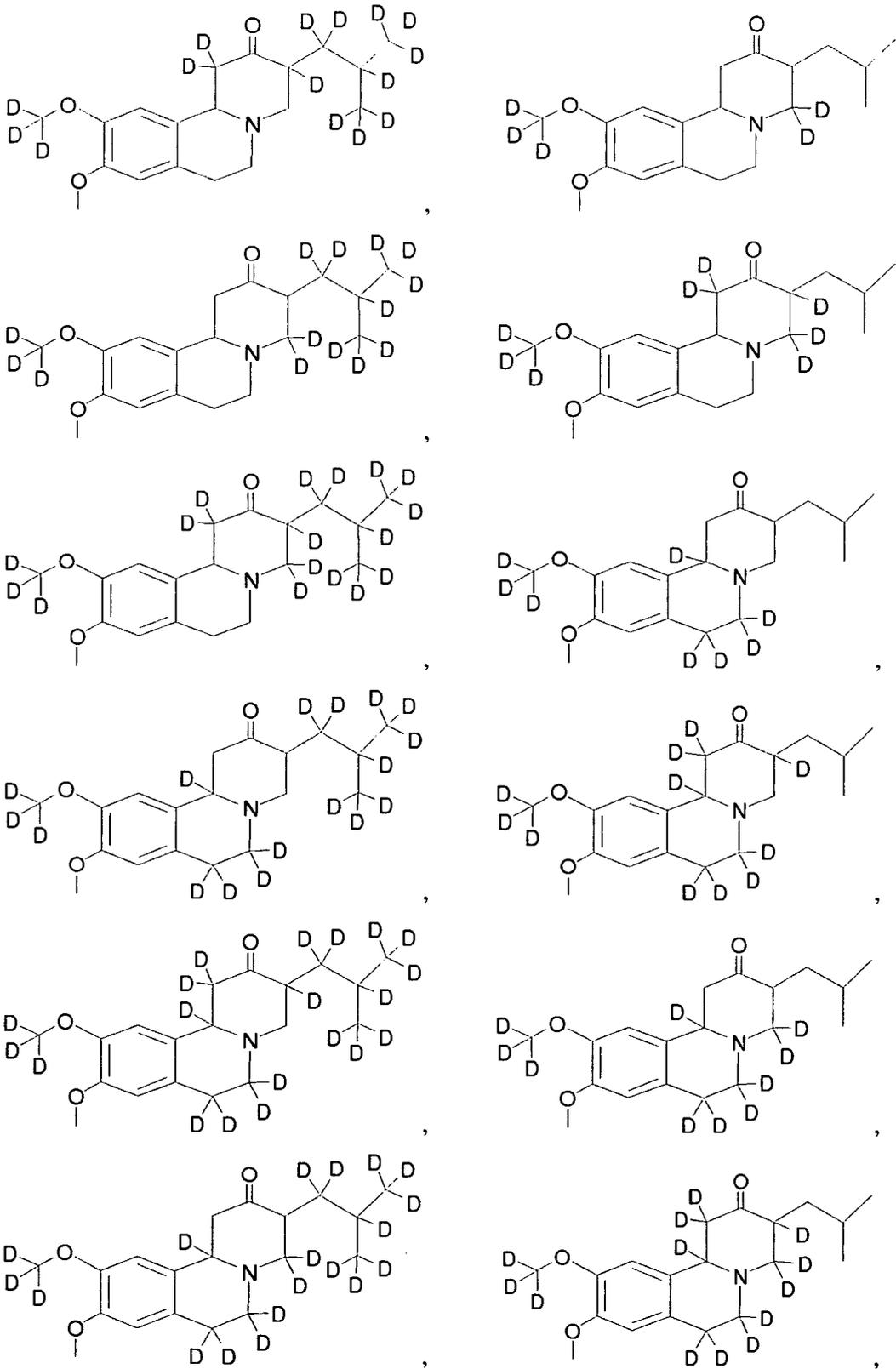
5 3-Isobutil-9,10-*d*<sub>6</sub>-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1*H*-pirido[2,1-*a*]isoquinolin-2(11*bH*)-ona: Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4, pero sustituyendo la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina por 6,7-*d*<sub>6</sub>-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina. El producto del epígrafe se aisló como un sólido blanco (300 mg, rendimiento = 35%). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,94-3,14 (m, 4H), 2,31-2,65 (m, 4H), 1,73-1,81 (t, 1H, J = 11,4), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,99-1,06 (t, 1H, J = 10,5), 0,79-0,85 (m, 6H) LC-MS: m/z = 326 (MH)<sup>+</sup>.

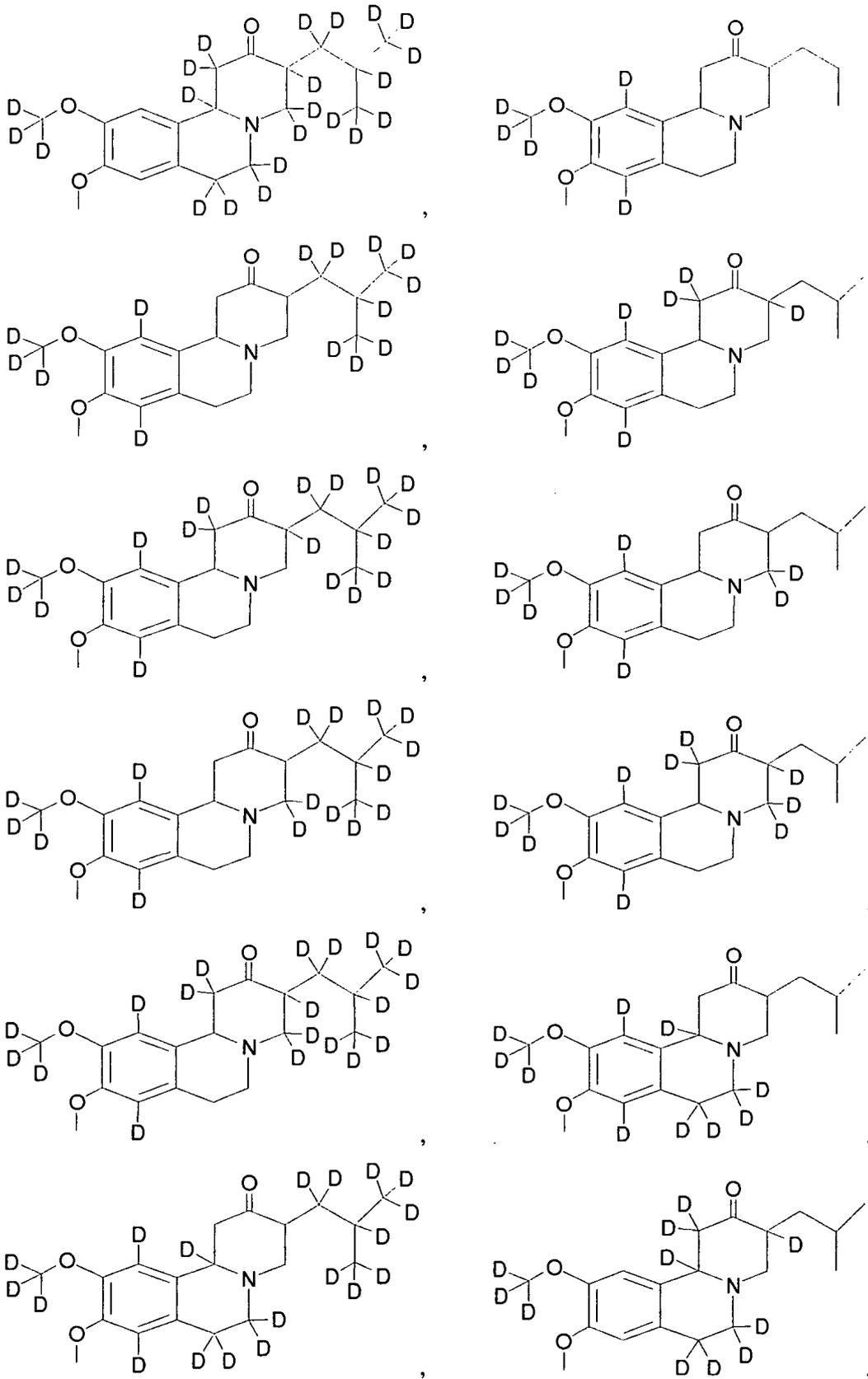
10 Los siguientes compuestos se pueden elaborar generalmente utilizando los métodos descritos anteriormente. Se espera que estos compuestos cuando se elaboren tengan una actividad similar a la de los descritos en la ejemplos anteriores.

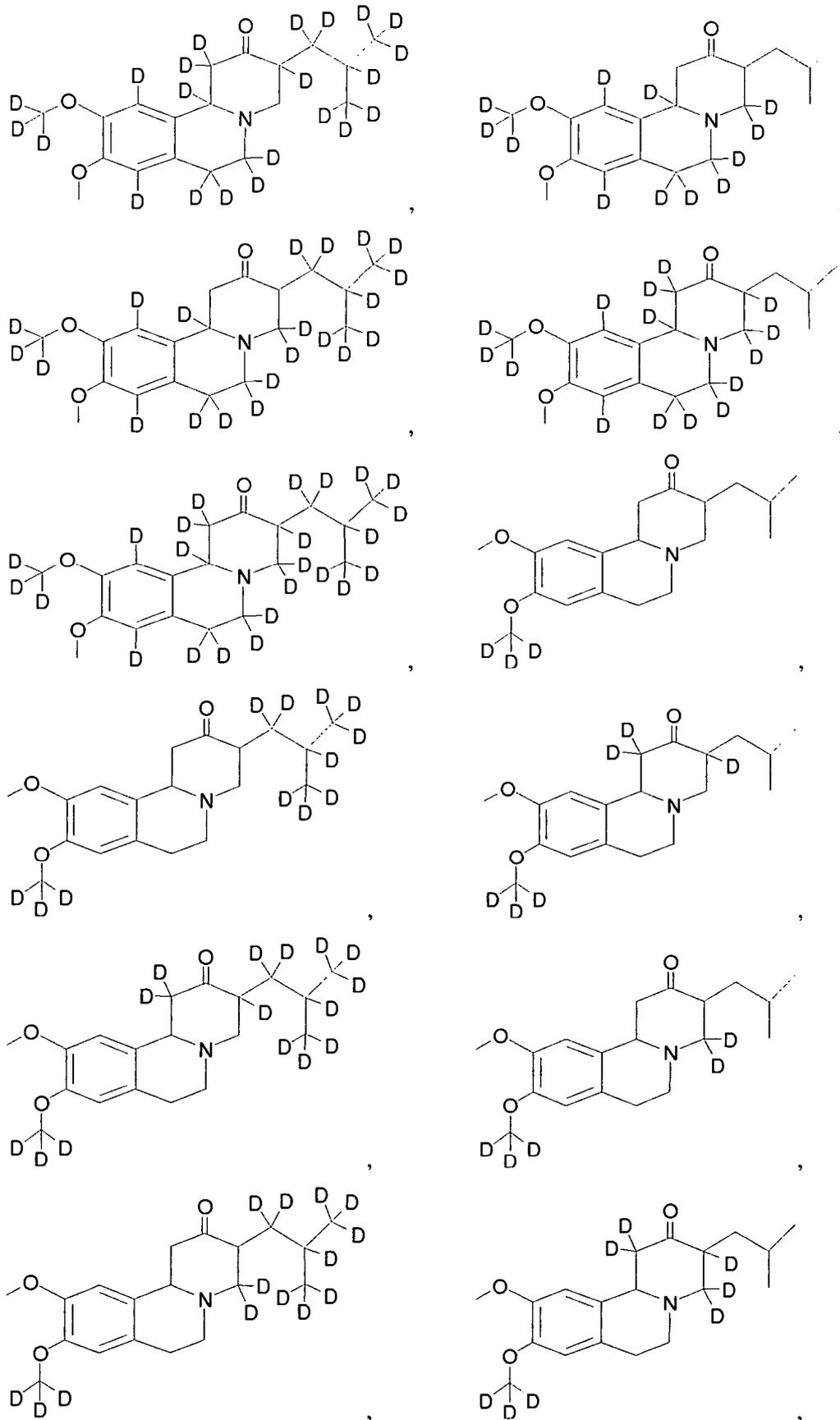




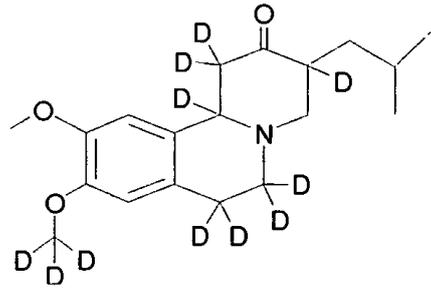
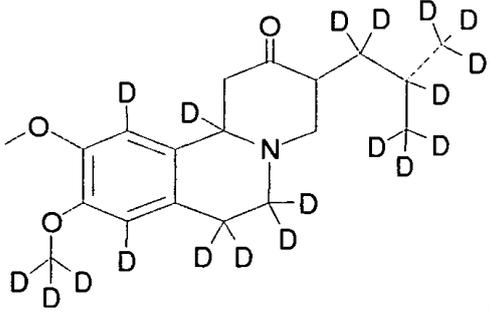
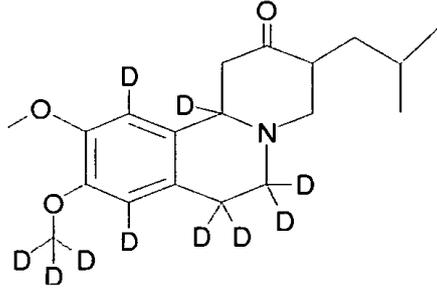
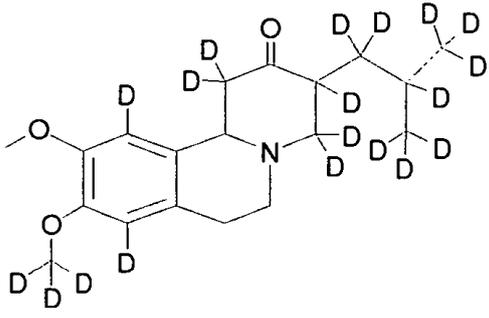
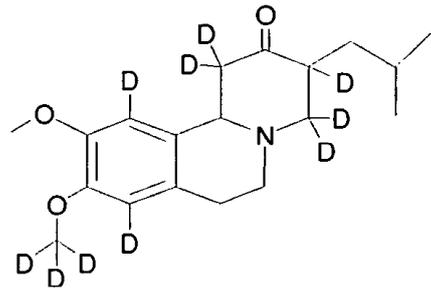
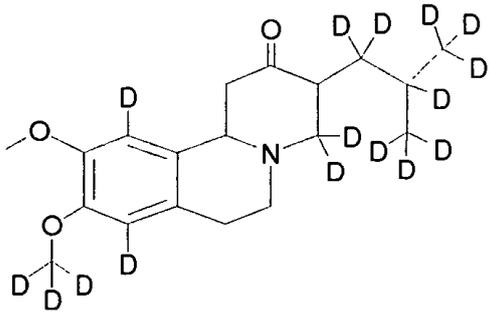
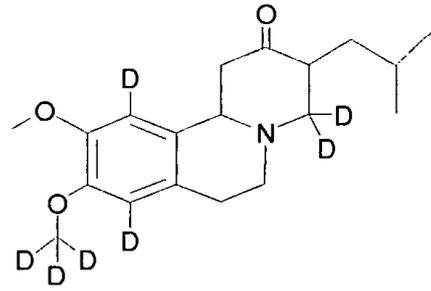
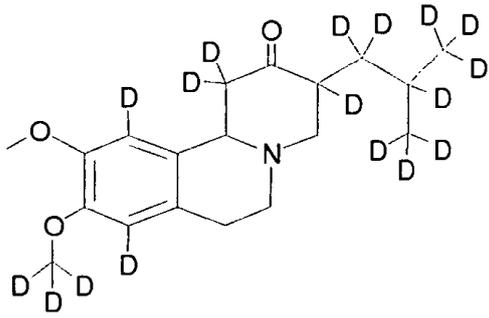
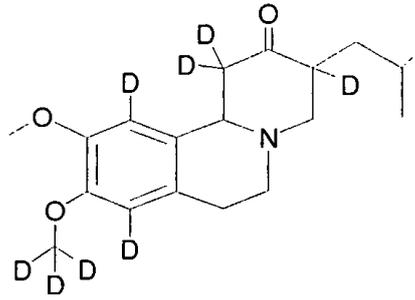
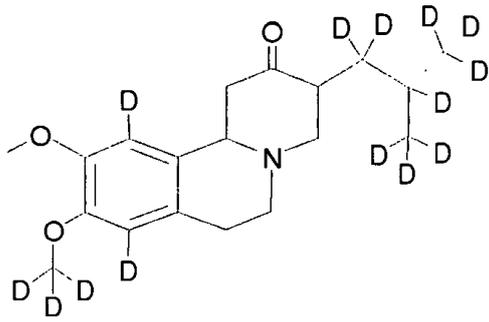


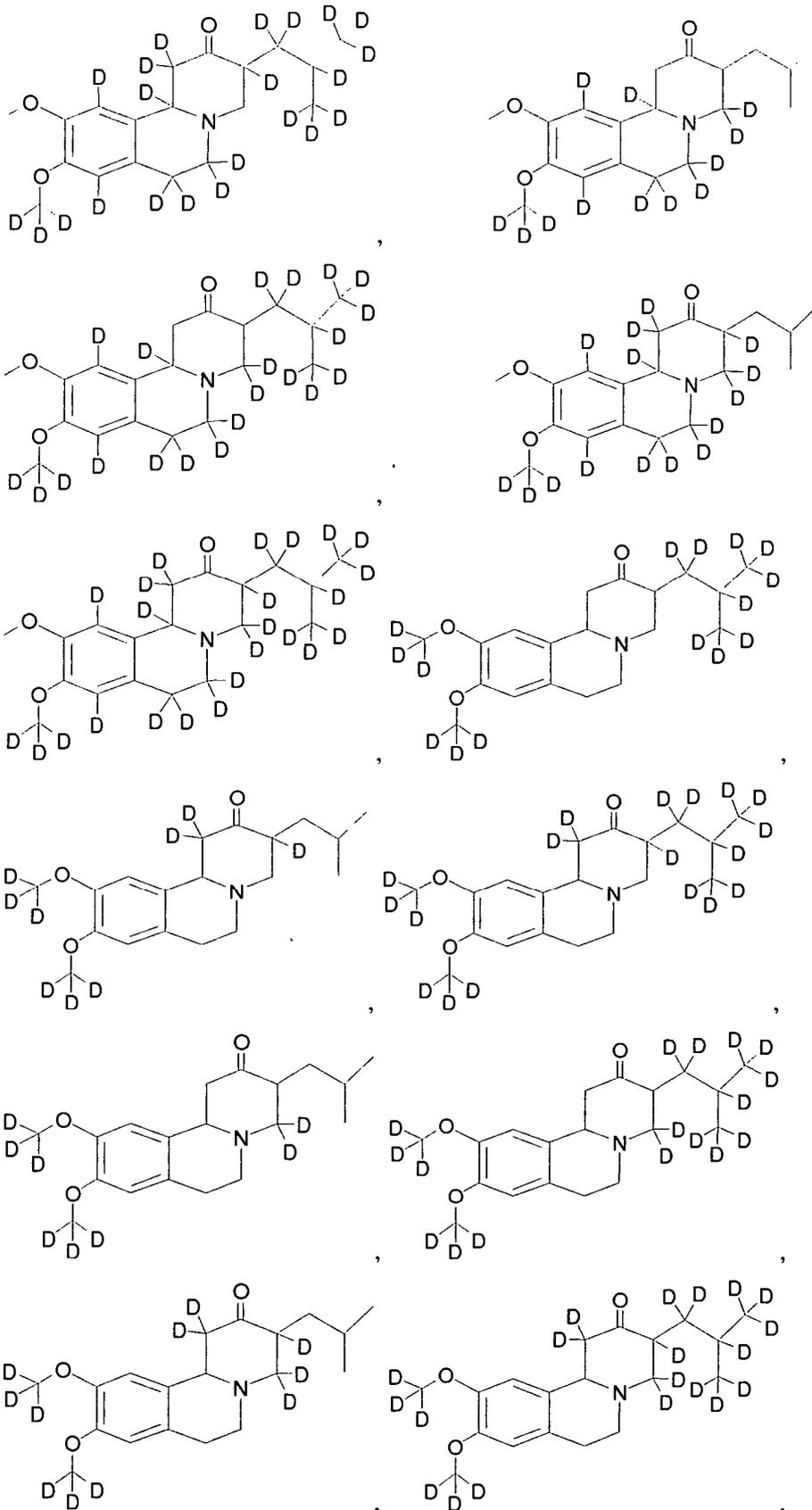


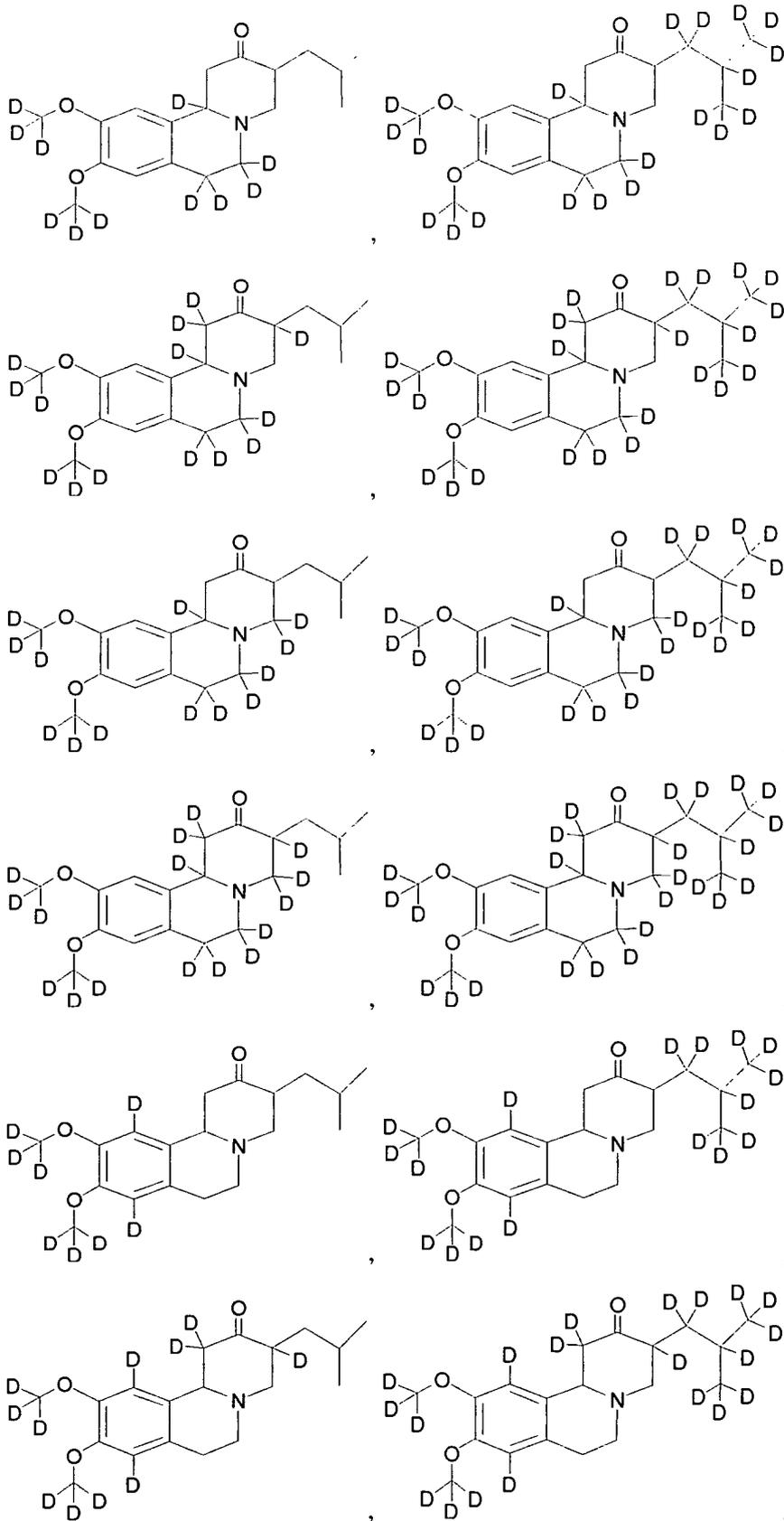


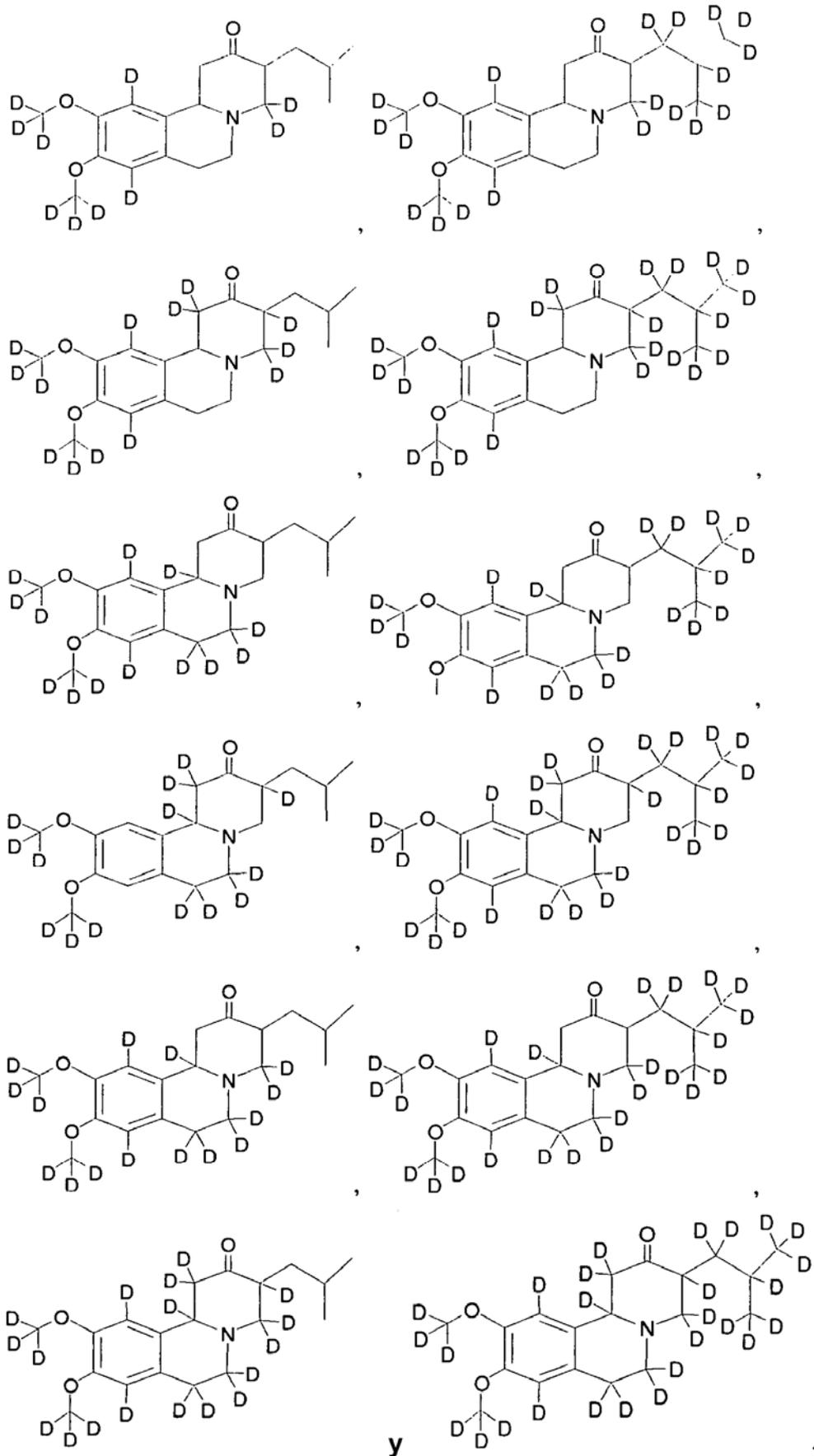












Se pueden mostrar cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos divulgados en la presente memoria en comparación con sus análogos no enriquecidos isotópicamente utilizando los siguientes ensayos. Se predice que los compuestos listados anteriormente que todavía no se han elaborado y/o probado tendrán propiedades metabólicas cambiadas según se muestra asimismo mediante uno o más de estos ensayos.

5 **Ensayos de actividad biológica**

Ensayo de estabilidad microsómica hepática in vitro

Los ensayos de estabilidad microsómica hepática se efectúan en 1 mg por ml de proteína microsómica hepática con un sistema generador de NADPH en bicarbonato sódico al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa y cloruro magnésico 3,3 mM). Los compuestos de prueba se preparan como soluciones en acetonitrilo al 20%-agua y se añaden a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final 5 microgramos por ml) y se incuban a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo debe ser <1%. Se tomaron partes alícuotas (50 µl) en los tiempos 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado con hielo (200 µl) para detener las reacciones. Las muestras se centrifugan a 12.000 RPM durante 10 minutos para precipitar proteínas. Los sobrenadantes se transfieren a tubos de microcentrífuga y se almacenan para el análisis de LC/MS/MS de la semivida de degradación de los compuestos de prueba. Se ha encontrado así que ciertos compuestos enriquecidos en deuterio divulgados en la presente memoria que se han probado en este ensayo mostraban una semivida de degradación incrementada en comparación con el fármaco no isotópicamente enriquecido. Las semividas de degradación de los Ejemplos 1 y 2 (tetrabenacina y *d*<sub>6</sub>-tetrabenacina) se muestran en la Tabla 1.

20 Resultados del ensayo de estabilidad microsómica de hígado humano in vitro

	% de incremento de la semivida de degradación HLM			
	-30%-0%	0%-30%	30%-100%	>100%
Ejemplo 1	+			
Ejemplo 2		+		

Metabolismo in vitro utilizando enzimas citocromo P<sub>450</sub> humanas

Las enzimas citocromo P<sub>450</sub> se expresan a partir del cDNA humano correspondiente utilizando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciences, San Jose, CA). Una mezcla de reacción de 0,25 mililitros que contenía 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP<sup>+</sup> 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, cloruro magnésico 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto de Fórmula I, el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido o patrón o control en fosfato potásico 100 milimolar (pH 7,4) se incubaba a 37°C durante 20 minutos. Después de la incubación, la reacción se detiene mediante la adición de un disolvente apropiado (p. ej., acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analiza mediante HPLC/MS/MS.

Citocromo P <sub>450</sub>	Patrón
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[ <sup>13</sup> C]-(-)-mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[ <sup>13</sup> C]-(-)-mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[ <sup>13</sup> C]-Ácido láurico

Inhibición y ciclo oxidativo de monoamina oxidasa A

- 5 El procedimiento se lleva a cabo utilizando los métodos descritos por Weyler et al., *Journal of Biological Chemistry* **1985**, 260, 13199-13207, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia. La actividad de monoamina oxidasa A se mide espectrofotométricamente verificando el incremento en la absorbancia a 314 nm durante la oxidación de quinuramina con formación de 4-hidroxiquinolina. Las medidas se llevan a cabo, a 30°C, en tampón de fosfato sódico 50 mM, pH 7,2, que contiene 0,2% de Triton X-100 (tampón de ensayo para monoamina oxidasa), más quinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

Inhibición y ciclo oxidativo de monoamina oxidasa B

- 10 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Uebelhack et al., *Pharmacopsychiatry* **1998**, 31(5), 187-192, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Determinación de tetrabenacina y un metabolito activo mediante HPLC

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1981**, 226(1), 175-82, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Ensayos farmacocinéticos de tetrabenacina y su metabolito principal en el hombre y la rata

- 15 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* **1987**, 15(2), 250-5, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Detección de metabolitos de tetrabenacina en animales y hombre

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* **1966**, 15(5), 645-55, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

- 20 Determinación espectrométrica de masas de tetrabenacina

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* **1989**, 493(2), 392-7, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Ensayo de unión de radioligandos in vitro

- 25 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Scherman et al., *Journal of Neurochemistry* **1988**, 50(4), 1131-36, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Ensayo de unión de radioligandos in vitro

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Kilbourn et al., *Synapse* **2002**, 43(3), 188-194, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

Ensayo de unión de radioligandos in vitro

- 30 El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Kilbourn et al., *European Journal of Pharmacology* **1997**, 331 (2-3), 161-68, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

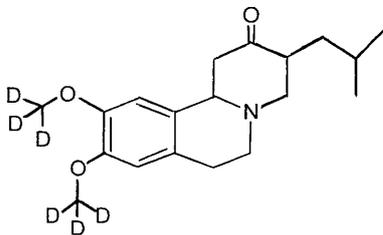
Ensayo de transporte de <sup>3</sup>H-histamina

El procedimiento se lleva a cabo como se describe en Erickson et al., *Journal of Molecular Neuroscience* **1995**, 6(4), 277-87, que se incorpora por la presente en su totalidad mediante referencia.

- 35 A partir de la descripción precedente, un experto en la especialidad puede determinar las características esenciales de esta invención y puede realizar diversos cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a diversas utilizaciones y condiciones.

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural:



o una de sus sales.

- 5
2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 junto con un portador farmacéuticamente aceptable.
  3. El compuesto según la reivindicación 1, para la utilización en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de la enfermedad de Huntington.
  4. Un compuesto según la reivindicación 1, para la utilización como un medicamento.