

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 079**

51 Int. Cl.:

C07C 217/74 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.11.2006 E 06844628 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2015 EP 1954669**

54 Título: **Fenetilaminas sustituidas con actividad serotoninérgica y/o norepinefrinérgica**

30 Prioridad:

01.12.2005 US 741315 P

30.08.2006 US 841366 P

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

22.10.2015

73 Titular/es:

AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3333 North Torrey Pines Court, Suite 400
La Jolla, CA 92037, US

72 Inventor/es:

GANT, THOMAS G. y
SARSHAR, SEPEHR

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 549 079 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

Fenetilaminas sustituidas con actividad serotoninérgica y/o norepinefrinérgica

Antecedentes de la invención**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a inhibidores de la captación de neurotransmisores de monoamina y sus sales farmacéuticamente aceptables, su síntesis química, y el uso médico de tales compuestos para el tratamiento y/o gestión de trastorno psicotrópicos, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea del sueño obstructiva, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, lesión en la cabeza, exceso de calcio en células cerebrales, dependencia de fármacos y/o eyaculación precoz.

Descripción de la técnica relacionada

15 En un intento de descomponer o de ayudar a solubilizar productos químicos y nutrientes que se han absorbido en la sangre, el cuerpo humano expresa varias enzimas (por ejemplo, las enzimas citocromo P450 o CYPs, esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas, y similares) que reaccionan con los productos químicos y nutrientes para producir nuevos intermedios o metabolitos. Algunas de las más comunes reacciones metabólicas de compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace π carbono-oxígeno (C-O) o carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener substancialmente diferente farmacocinética, farmacodinámica, perfiles de toxicidad aguda y de largo plazo con relación a los compuestos originales. Para la mayoría de los fármacos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y finalmente conducen a la administración de múltiples o altas dosis diarias. Hay por lo tanto una necesidad obvia e inmediata de mejoras de tales fármacos.

25 La cinética química es el estudio de las velocidades de reacción. La energía de activación E_{act} en química es la energía que se debe suministrar a un sistema para iniciar un procedimiento químico particular. En otras palabras, esta es la mínima energía requerida para que tenga lugar una reacción química específica. Una reacción ocurrirá entre dos moléculas apropiadamente orientadas si poseen una mínima energía requerida. Durante su aproximación, los electrones de la capa externa de cada molécula inducirán repulsión. Vencer esta repulsión requiere un aporte de energía (es decir, la energía de activación), que es el resultado del calor del sistema; es decir de la energía translacional, vibracional, y rotacional de cada molécula. Si está disponible suficiente energía, las moléculas pueden alcanzar la proximidad y orientación necesarias para provocar una reestructuración de enlaces para formar nuevas substancias.

35 La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción se puede cuantificar por la ecuación de Arrhenius que afirma que la fracción de moléculas que tienen suficiente energía para vencer una barrera de energía – aquellas con energía por lo menos igual a la energía de activación, E_{act} – depende exponencialmente de la relación de la activación a la energía térmica $K = A e^{-E_{act}/RT}$. En esta ecuación, RT es la cantidad media de energía térmica que poseen las moléculas a una cierta temperatura, en la que R es la constante de los gases en moles, k es la constante de velocidad para la reacción y A (el factor de frecuencia) es una constante específica para cada reacción que depende de la probabilidad de que las moléculas colisionen con la correcta orientación.

40 El estado de transición en una reacción es un estado de corta duración (del orden de 10-14 s) a lo largo del camino de reacción durante el cual los enlaces originales se han estirado hasta su límite. Por definición, la energía de activación E_{act} para una reacción es la energía requerida para llegar al estado de transición de esa reacción. Las reacciones que implican múltiples etapas tendrán necesariamente varios estados de transición, y en estos casos, la energía de activación para la reacción es igual a la diferencia de energía entre los reactantes y el estado de transición más inestable. Una vez que se ha llegado al estado de transición, las moléculas pueden revertir, de este modo volviendo a formar los reactantes originales, o se forman los nuevos enlaces dando lugar a los productos. Esta dicotomía es posible porque ambos caminos, hacia adelante y hacia atrás, dan como resultado el desprendimiento de energía. Un catalizador facilita un proceso de reacción rebajando la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos que reducen la energía necesaria para conseguir un estado de transición particular.

55 Un enlace carbono-hidrógeno es por naturaleza un enlace químico covalente. Tal enlace se forma cuando dos átomos de similar electronegatividad comparten algunos de sus electrones de valencia, creando por ello una fuerza que mantiene los átomos juntos. Esta fuerza o resistencia del enlace se puede cuantificar y se expresa en unidades de energía, y como tales, los enlaces covalentes entre diversos átomos se pueden clasificar según cuanta energía se debe aplicar al enlace para romper el enlace o separar los dos átomos.

La resistencia del enlace es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado

fundamental del enlace. Esta energía vibracional, que se conoce también como energía vibracional de punto cero, depende de la masa del átomo que forma el enlace. El valor absoluto de la energía vibracional del punto cero se incrementa cuando se incrementa la masa de uno o ambos átomos que forman el enlace. Dado que el deuterio (D) es dos veces más masivo que el hidrógeno (H), se deduce que un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C-H. Los compuestos con enlaces C-D son frecuentemente indefinidamente estables en H₂O, y se han usado ampliamente para estudios isotópicos. Si se rompe un enlace C-H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la más alta energía del estado de transición), por tanto substituir con un deuterio ese hidrógeno provocará una disminución de la velocidad de reacción y el procedimiento se ralentizará. Este fenómeno se conoce como Efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE) y puede variar de alrededor de 1 (sin efecto isotópico) hasta números muy grandes, tales como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando se substituye hidrógeno por deuterio. Los altos valores de DKIE pueden ser debidos en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. La tunelización se atribuye al pequeño tamaño de un átomo de hidrógeno, y ocurre porque se pueden formar a veces estados de transición que implican un protón en ausencia de la requerida energía de activación. Un deuterio es más grande y estadísticamente tiene una probabilidad mucho menor de sufrir este fenómeno. La substitución de hidrógeno por tritio da como resultado un enlace aún más fuerte que con el deuterio y da numéricamente mayores efectos isotópicos.

Descubierto en 1932 por Urey, el deuterio (D) es un isótopo no radiactivo del hidrógeno. Fue el primer isótopo en ser separado de su elemento en forma pura y es dos veces más masivo que el hidrógeno, y forma alrededor del 0,02% de la masa total de hidrógeno (en este uso queriendo decir todos los isótopos de hidrógeno) sobre la tierra. Cuando dos deuterios se enlazan con un oxígeno, se forma óxido de deuterio (D₂O o "agua pesada"). El D₂O parece y sabe como el H₂O pero tiene diferentes propiedades físicas. Hierve a 101,41°C y congela a 3,79°C. Su capacidad calorífica, calor de fusión, calor de vaporización, y entropía son todos mayores que los del H₂O. También es más viscosa y no es un disolvente tan poderoso como el H₂O.

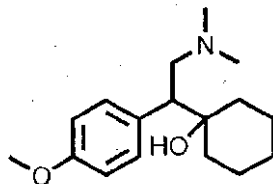
El tritio (T) es un isótopo radiactivo de hidrógeno, usado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y productos radiofarmacéuticos. Mezclar tritio con un fósforo proporciona una fuente luminosa continua, una técnica que es comúnmente usada en relojes de pulsera, brújulas, miras de rifles y signos de salida. Fue descubierto por Rutherford, Oliphant y Harteck en 1934 y se produce de forma natural en la parte superior de la atmósfera cuando los rayos cósmicos reaccionan con moléculas de H₂. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Aparece de forma natural en el medio ambiente en muy bajas concentraciones, encontrado lo más comúnmente en forma de T₂O, un líquido incoloro e inodoro. El tritio decae lentamente (vida media = 12,3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, aunque se debe ingerir en grandes cantidades para presentar un riesgo significativo para la salud.

Cuando se da D₂O puro a roedores, se absorbe rápidamente y llega a un nivel de equilibrio que es usualmente alrededor de ochenta por ciento de la concentración que es consumida por los animales. La cantidad de deuterio requerida para inducir toxicidad es extremadamente alta. Cuando se ha reemplazado de 0 a tanto como 15% del agua corporal por D₂O, los animales están sanos pero son incapaces de ganar peso tan rápido como el grupo de control (sin tratar). Entre 15 y 20% los animales se vuelven excitables. A de 20 a 25%, los animales son tan excitables que entran en frecuentes convulsiones cuando se estimulan. Aparecen lesiones, úlceras sobre las patas y hocicos, y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos; volviéndose los machos casi inmanejables. Al 30% los animales se niegan a comer y se vuelven comatosos. Su peso corporal cae abruptamente y sus velocidades metabólicas caen muy por debajo de lo normal, ocurriendo la muerte en el 30 a 35% de reposición. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más del treinta por ciento del peso corporal debido al D₂O. Los estudios han mostrado también que el uso de D₂O puede retrasar el crecimiento de células cancerosas y mejorar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar los perfiles farmacocinéticos (PK), farmacodinámicos (PD) y de toxicidad, ha sido demostrada previamente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, se usó el DKIE para disminuir la hepatotoxicidad de halotano limitando supuestamente 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 la conmutación metabólica que incluso puede dar lugar a un intermedio oxidante con una velocidad de disociación más rápida de una enzima activante de fase I (por ejemplo, el citocromo P450 3A4). El concepto de conmutación metabólica afirma que los xenogenes, cuando se secuestran por las enzimas de fase I, se pueden unir transitoriamente y volver a unir en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo oxidación). Esta reivindicación está apoyada por el relativamente gran tamaño de los bolsillos de unión en muchas enzimas de fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. La conmutación metabólica potencialmente puede conducir a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como a totalmente nuevos metabolitos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad. Tales dificultades no son obvias y no han sido hasta ahora suficientemente predecibles a priori para cualquier clase de fármaco.

Se ha planteado la hipótesis de que la eficacia de la venlafaxina (Effexor®) se debe principalmente a su capacidad

para inhibir la recaptación de serotonina y, potencialmente, la recaptación de norepinefrina en células neuronales. Lo último se pretende que surta efecto sólo a dosis altas. La sustancia farmacológica se vende en forma de una mezcla racémica 50/50 de enantiómeros R y S. El mecanismo de acción de este fármaco ha sido ampliamente estudiado.



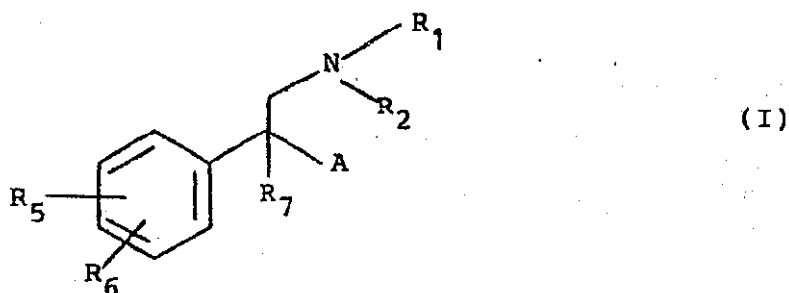
Venlafaxina

5

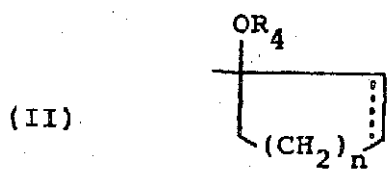
Los beneficios e inconvenientes de este fármaco han sido ampliamente revisados también. Algunas de estas deficiencias se pueden atribuir a fenómenos relacionados con el metabolismo. La venlafaxina se convierte in vivo por la degradación oxidativa y conjugada en múltiples metabolitos, 48 de los cuales por lo menos están documentados. Los principales metabolitos incluyen mucho del metabolismo de fase I que conduce a la desmetilación en los centros de oxígeno y/o nitrógeno, y la hidroxilación del anillo ciclohexilo, así como el significativo metabolismo de fase II que incluye la glucuronidación de los metabolitos hidroxilados. Debido a que este fármaco se metaboliza por isoenzimas polimórficamente expresadas de citocromo P450 que incluyen CYPs 2C19 y 2D6, y debido a que puede actuar como un inhibidor de CYP2D6, su aplicación en polifarmacia es necesariamente compleja y tiene potencial para eventos adversos. Estos CYP están implicados en el metabolismo de muchas medicaciones que normalmente se prescriben concurrentemente con venlafaxina. Este fenómeno aumenta la variabilidad entre pacientes en respuesta a la polifarmacia. Un ejemplo de la necesidad crítica de mejora es la publicada variabilidad entre pacientes observada en "metabolizadores pobres" que tengan alelos de CYP2D6 defectuosos o carencia total de expresión de CYP2D6. Estos pacientes fracasan en convertir venlafaxina a su metabolito equipotente, O-desmetilvenlafaxina. La venlafaxina también adolece de una corta semivida en relación con la mayoría de los inhibidores de la recaptación de serotonina. La semivida de la venlafaxina en seres humanos es ~5 horas, mientras que su metabolito activo tiene una T1/2 de ~11 horas. Como consecuencia de su semivida farmacológica de 5-11 horas, los que toman venlafaxina tienen un riesgo significativo de los síntomas de interrupción del SRI si el fármaco se interrumpe abruptamente. Además, para superar su corta semivida, el medicamento se debe tomar 2 (BID) o 3 (TID) veces al día, lo que incrementa la probabilidad de incumplimiento e interrupción del paciente. La mayoría de los otros inhibidores de la recaptación de serotonina (SRIs) tienen semividas ≥ 24 horas. Una semivida de 24-72 horas se considera ideal para esta clase de compuestos por la mayoría de los médicos. Por lo tanto, existe una necesidad obvia e inmediata de mejoras en el desarrollo de inhibidores de la recaptación de monoamina, tal como paroxetina.

25

El documento EP 0112669 describe un compuesto de la fórmula:

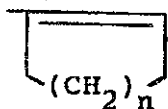


en la que A es un resto de la fórmula



en la que la línea discontinua
representa insaturación
opcional,

o el resto cicloalquénilo



(III);

R1 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R2 es alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R4 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, formilo, o alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono;

R5 y R6 son independientemente hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 7 átomos de carbono, ciano, nitro, alquilmercapto de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino en el que cada grupo alquilo es de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 7 átomos de carbono, halo, trifluorometilo, o cuando se toman conjuntamente, metilendioxi;

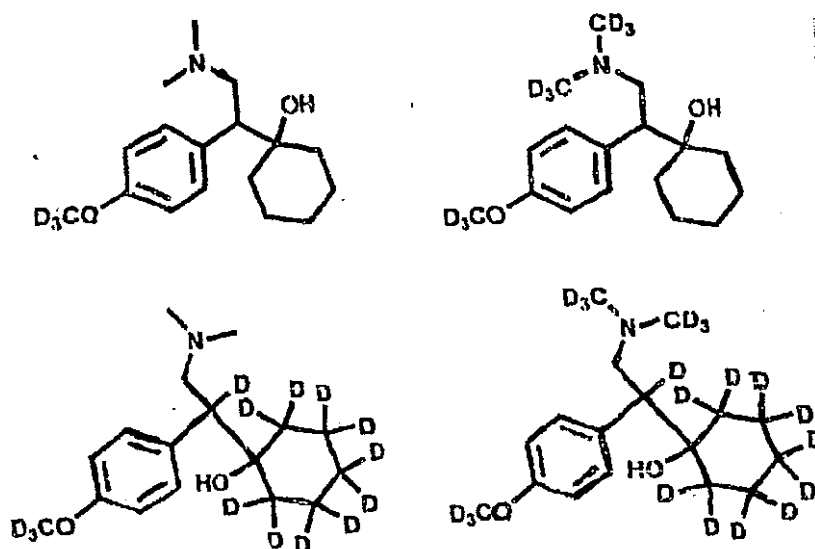
10 R7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; y

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptable.

Sumario de la invención

Se describen aquí compuestos seleccionados del grupo que consiste en:



o un solo enantiómero, una mezcla del enantiómero (+) y el enantiómero (-), un diastereómero, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en el que el enriquecimiento en deuterio en los compuestos es por lo menos 1%.

- 5 También se describen aquí composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y el enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Además, se describen aquí compuestos para su uso en métodos para conseguir, modular y/o regular la recaptación de neurotransmisores de monoamina que incluyen serotonina y/o norepinefrina.

Además, se describen aquí compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero que tiene, se sospecha que tiene, o es propenso a una enfermedad o estado, tal como una enfermedad o estado seleccionada del grupo que consiste en trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, un sofoco, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, lesión en la cabeza, exceso de calcio en las células cerebrales, dependencia de fármacos, y/o eyaculación precoz.

Descripción detallada de la invención

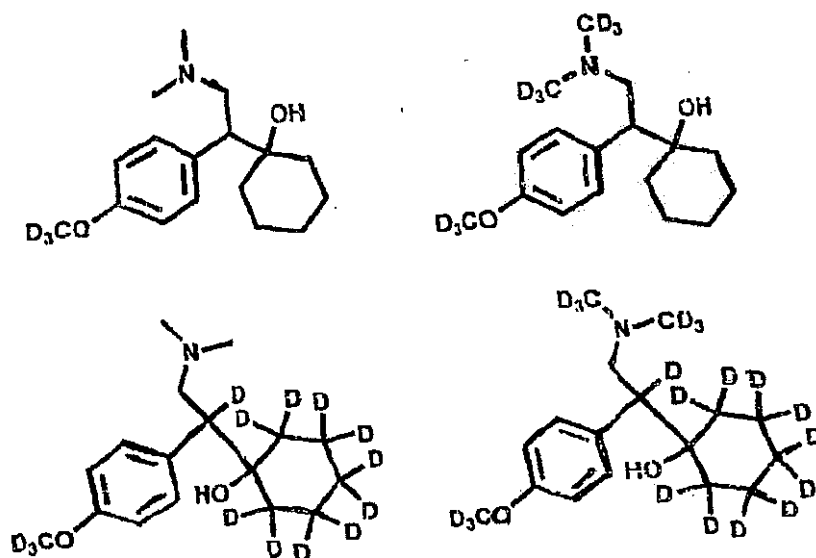
20 Ciertos inhibidores de la recaptación de monoamina son conocidos en la técnica y se muestran aquí. La venlafaxina (Effexor®) es uno de tales compuestos. Los enlaces carbono-hidrógeno de venlafaxina contienen una distribución natural de isótopos de hidrógeno, a saber, 1H o protio (alrededor de 99,9844%), 2H o deuterio (alrededor de 0,0156%), y 3H o tritio (en el intervalo entre alrededor de 0,5 y 67 átomos de tritio por 1018 átomos de protio). Los niveles incrementados de incorporación de deuterio producen un efecto isotópico detectable (KIE) que podría afectar a los parámetros farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de dichos inhibidores selectivos de la recaptación de monoamina con relación a compuestos que tienen niveles naturales de deuterio. Los aspectos de la presente invención descrita aquí describen un nuevo enfoque para diseñar y sintetizar nuevos análogos de estos inhibidores de la recaptación de monoamina por medio de modificaciones químicas y derivaciones de los enlaces carbono-hidrógeno de los moduladores y/o de los precursores químicos usados para sintetizar dichos moduladores. Las modificaciones apropiadas de ciertos enlaces carbono-hidrógeno a enlaces carbono-deuterio pueden generar nuevos inhibidores de la recaptación de monoamina con mejoras inesperadas y no obvias de las propiedades farmacológicas, farmacocinéticas y toxicológicas en comparación con los inhibidores de la recaptación de monoamina no isotópicamente enriquecidos. Esta invención se basa en la aplicación juiciosa y con éxito de la cinética química para el diseño de fármacos. Los niveles de incorporación de deuterio en los compuestos de la invención son significativamente más altos que los niveles de origen natural y son suficientes para inducir por lo menos una mejora substancial como se describe aquí.

40 Ha salido a la luz información que permite el uso juicioso de deuterio para resolver la DP e inconvenientes de absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicológicos (ADMET) de la venlafaxina. Por ejemplo, se sabe ahora que ambos grupos N-metilo, el O-metilo individual, y varios sitios en el anillo ciclohexilo de venlafaxina son sitios de metabolismo del citocromo P450. No se conocen las toxicidades de todos los metabolitos resultantes.

Además, debido a que las CYPs polimórficamente expresadas tales como 2C19 y 2D6 oxidan la venlafaxina, y debido a que la venlafaxina inhibe el CYP2D6 polimórficamente expresado, la prevención de tales interacciones disminuye la variabilidad entre pacientes, disminuye las interacciones fármaco-fármaco, aumenta T1/2, disminuye la Cmax necesaria, y mejora varios otros parámetros de ADMET. Por ejemplo, la semivida del fármaco original de venlafaxina varía de 3-7 horas. El metabolito equipotente, venlafaxina O-desmetilada, tiene una semivida promedio de 11 horas. Se pueden usar varios patrones de deuteración para a) alterar la proporción de metabolitos activos, b) reducir o eliminar metabolitos no deseados, c) aumentar la semivida del fármaco original, y/o d) aumentar la semivida de metabolitos activos y crear un fármaco más efectivo y un fármaco más seguro para la polifarmacia, tanto si la polifarmacia es intencionada o no. Se prescriben a menudo altas dosis de venlafaxina para llegar a niveles capaces de inhibir la recaptación de norepinefrina. Desgraciadamente, las dosis altas también están asociadas con la hipertensión. Dado que estos fenómenos están unidos por el agente farmacéutico en lugar de por la diana farmacológica, los dos fenómenos son teóricamente separables aumentando la semivida permitiendo de este modo la dosificación en un intervalo que rebaja la Cmax y de este modo puede evitar desencadenar el mecanismo que conduce a la hipertensión. Ilustrando adicionalmente este punto, se sabe que la venlafaxina muestra una cinética lineal en el extremo inferior del intervalo de dosificación, 75 mg/día, pero muestra una cinética no lineal en el extremo superior del intervalo de dosificación, ~400 mg/día, como resultado de la saturación de los mecanismos de aclaramiento. Esta no linealidad produce una curva dosis-respuesta ascendente en lugar de plana para la venlafaxina. El enfoque de deuteración tiene un fuerte potencial de ralentizar el metabolismo por medio del mecanismo previamente saturado permitiendo respuestas de ADMET lineales más predecibles en todo el intervalo de dosificación (que también sería más bajo vía esta invención). Esto conduce a una menor variabilidad entre pacientes del tipo que puede conducir a efectos hipertensivos.

Los análogos deuterados de esta invención tienen el potencial de mantener únicamente los aspectos beneficiosos de los fármacos no isotópicamente enriquecidos al tiempo que incrementan substancialmente la semivida (T1/2), rebajan la concentración máxima (Cmax) en plasma de la dosis mínima eficaz (MED), reducen la dosis eficaz y de este modo disminuyen la toxicidad no relacionada con el mecanismo de, y/o rebajan la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco. Estos fármacos también tienen un gran potencial para reducir el coste de los bienes (COG) debido a la disponibilidad de fuentes baratas de reactivos deuterados combinada con el potencial previamente mencionado para rebajar la dosis terapéutica. Los presentes inventores han descubierto que la deuteración en el resto metileno-dioxi solo, y/o la deuteración en el resto metileno-dioxi más la deuteración de sitios adicionales que se encuentra que son lábiles como resultado de la conmutación metabólica son eficaces para conseguir algunos de los objetivos descritos aquí.

De este modo, en un aspecto, se proporcionan aquí compuestos seleccionados del grupo que consiste en:



o un solo enantiómero, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en el que el enriquecimiento en deuterio en los compuestos es por lo menos 1%.

Los compuestos de esta invención tienen el potencial de mantener únicamente los aspectos beneficiosos de los inhibidores de recaptación de monoamina no isotópicamente enriquecidos mientras alteran substancialmente la semivida (T1/2), rebajan la concentración máxima (Cmax) en plasma de la dosis mínima eficaz (MED), rebajan la dosis eficaz y de este modo disminuyen las toxicidades no relacionadas con el mecanismo y/o rebajan la

probabilidad de interacciones fármaco-fármaco. Estos fármacos también tienen potencial de reducir el coste de los bienes (COG) debido a un potencial para rebajar la dosis terapéutica cuando se compara con los inhibidores de recaptación de monoamina no isotópicamente enriquecidos. En resumen, muchos aspectos de la ADMET de los inhibidores de recaptación de monoamina no isotópicamente enriquecidos mejoran substancialmente con esta invención.

En algunas realizaciones, los agentes en la presente invención expondrán los pacientes a un máximo de alrededor de 0,000005% de D2O (también se puede expresar como alrededor de 0,00001% de DHO). Esta cantidad es una pequeña fracción de los niveles de fondo de origen natural de D2O (o DHO) en circulación. Se obtiene este límite máximo de exposición si todos los enlaces C-D del fármaco enriquecido con deuterio se metabolizan. Sin embargo, debido a la DKIE, la mayoría, si no todos, los enlaces C-D del fármaco enriquecido con deuterio no se metabolizarán antes de la excreción de dicho fármaco enriquecido con deuterio por el sujeto. Por lo tanto, la exposición real del paciente a D2O será mucho menor que el límite máximo anteriormente mencionado. Como se discutió anteriormente, los niveles de D2O que se muestra que provocan toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de exposición debido al fármaco enriquecido en deuterio. Los compuestos enriquecidos en deuterio de la presente invención, por lo tanto, no causan ninguna toxicidad adicional debido al uso de deuterio.

El "enriquecimiento en deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en un sitio dado en la molécula en lugar de un átomo de hidrógeno. Por ejemplo, el enriquecimiento en deuterio del 1% significa que en el 1% de las moléculas en una muestra dada un sitio particular está ocupado por deuterio. Debido a que la distribución natural de deuterio es de alrededor de 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en compuestos sintetizados usando materiales de partida no enriquecidos es de alrededor de 0,0156%. En algunas realizaciones, el enriquecimiento en deuterio en los compuestos de la presente invención es mayor de 10%. En otras realizaciones, el enriquecimiento en deuterio en los compuestos de la presente invención es mayor de 20%. En realizaciones adicionales, el enriquecimiento en deuterio en los compuestos de la presente invención es mayor de 50%. En algunas realizaciones, el enriquecimiento en deuterio en los compuestos de la presente invención es mayor de 70%. En algunas realizaciones, el enriquecimiento en deuterio en los compuestos de la presente invención es mayor de 90%.

El "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en un sitio determinado en la molécula en lugar del isótopo más prevalente del elemento. "No-isotópicamente enriquecida" se refiere a una molécula en la que el porcentaje de los distintos isótopos es substancialmente el mismo que los porcentajes naturales.

En ciertas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 60% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 40% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 70% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 30% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 80% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 20% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 90% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 10% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 95% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 5% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 99% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y 1% o menos en peso de enantiómero (+) del compuesto.

En ciertas otras realizaciones, el compuesto de la invención contiene 60% o más en peso de enantiómero (+) del compuesto y de 40% o menos en peso de enantiómero (-) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 70% o más en peso del enantiómero (+) del compuesto y 30% o menos en peso de enantiómero (-) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 80% o más en peso del enantiómero (+) del compuesto y 20% o menos en peso de enantiómero (-) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 90% o más en peso del enantiómero (+) del compuesto y 10% o menos en peso del enantiómero (-) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 95% o más en peso del enantiómero (+) del compuesto y 5% o menos en peso de enantiómero (-) del compuesto. En algunas realizaciones, el compuesto de la invención contiene 99% o más en peso del enantiómero (+) del compuesto y 1% o menos en peso de enantiómero (-) del compuesto.

En otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención un solo enantiómero de un compuesto de la invención una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en un vehículo, portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una de sus combinaciones, para administración entérica, infusión intravenosa, oral, parenteral, tópica y/o ocular.

En otra realización más de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención, un solo enantiómero de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en un vehículo, portador, diluyente

o excipiente farmacéuticamente aceptable, o una de sus combinaciones, para el tratamiento de afecciones que implican la inhibición de la recaptación de monoamina.

5 En otra realización de la invención, se proporcionan compuestos para su uso en métodos para modular la recaptación de monoamina, con uno o más de los compuestos o composiciones de la invención, un solo enantiómero de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

10 La presente invención se pretende que incluya todos los isótopos de todos los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio (D) y tritio (T). Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C. Los isótopos de azufre incluyen ³²S, ³³S, ³⁴S, y ³⁶S. Los isótopos de nitrógeno incluyen ¹⁴N y ¹⁵N. Los isótopos de oxígeno incluyen ¹⁶O, ¹⁷O, y ¹⁸O.

15 El hidrógeno isotópico se puede introducir en moléculas orgánicas mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados por lo que las velocidades de incorporación están predeterminadas y/o por técnicas de intercambio en las que las velocidades de incorporación están determinadas 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 insertan directa y específicamente mediante reactivos tritidos o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden dar alta abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química necesaria. Además, la molécula que se está marcando se puede cambiar, dependiendo de la severidad de la reacción sintética empleada. Las técnicas de intercambio, por otro lado, pueden dar más baja incorporación de tritio o deuterio, a menudo estando distribuido el isótopo en muchos sitios en la molécula, pero ofrecen la ventaja de que no requieren etapas de síntesis separadas y son menos propensas a interrumpir la estructura de la molécula que se está marcando.

25 Se describen métodos para tratar un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención, un solo enantiómero de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

30 La etapa de administración en los métodos anteriores puede comprender administrar el compuesto de la invención en forma de alguna composición, tal como, por ejemplo, un solo comprimido, píldora, cápsula, una sola disolución para inyección intravenosa, una sola disolución bebible, una sola formulación de grageas o parche, y similares, en las que la cantidad administrada es la dosis diaria total de 0,5 miligramos a 400 miligramos.

35 También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar a la variación entre individuos disminuida de niveles en plasma de dicho compuesto o uno de sus metabolitos durante el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

45 En algunas realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de aproximadamente 5%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de 10%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de 20%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de 30%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de 40%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la variación entre individuos de los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se reduce en más de 50%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. Los niveles plasmáticos de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se miden por los métodos de Li et al. Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19 (14), 1943-1950.

También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un

inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la presente invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar a los incrementados niveles medios en plasma de dicho compuesto o a los disminuidos niveles medios en plasma de por lo menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosificación en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

En algunas realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 5%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 10%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 20%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 30%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 40%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se incrementan en más de 50%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos.

En algunas realizaciones, los niveles medios en plasma de un metabolito de los compuestos de la invención se disminuyen en más de 5%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de un metabolito de la invención se disminuyen en más de 10%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se disminuyen en más de 20%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se disminuyen en más de 30%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se disminuyen en más de 40%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, los niveles medios en plasma de los compuestos de la invención se disminuyen en más de 50%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos.

Los niveles en plasma de los compuestos de la invención, o sus metabolitos, se miden por los métodos de Li et al. Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19(14), 1943-1950.

También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprenden administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar a una inhibición disminuida de, y/o metabolismo por lo menos por una isoforma de citocromo P450 en sujetos mamíferos durante el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. Los ejemplos de isoformas de citocromo P450 en sujetos mamíferos incluyen 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, CYP4 × 1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46, CYP51 y similares.

En algunas realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por compuestos de la invención es mayor de aproximadamente 5%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por los compuestos de la invención es mayor de 10%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por los compuestos de la invención es mayor de 20%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por los compuestos de la invención es mayor de 30%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por los compuestos de la invención es mayor de 40%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos. En otras realizaciones, la disminución de la inhibición de la isoforma del citocromo P450 por los compuestos de la invención es mayor de 50%, en comparación con los compuestos no isotópicamente enriquecidos.

La inhibición de la isoforma del citocromo P450 se mide por los métodos de Ko et al. British Journal of Clinical Pharmacology 2.000, 49(4), 343-351.

También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser

humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar a un metabolismo disminuido vía por lo menos una isoforma del citocromo P450 polimórficamente expresado en sujetos mamíferos durante el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. Los ejemplos de isoformas de citocromo P450 polimórficamente expresado en sujetos mamíferos incluyen CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

En algunas realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 5%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. En otras realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 10%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. En otras realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 20%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. En otras realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 30%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. En otras realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 40%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. En otras realizaciones, la disminución en el metabolismo de los compuestos de la invención por la isoforma del citocromo P450 es mayor de 50%, en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

La actividad metabólica de la isoforma del citocromo P450 se mide por el método descrito en el Ejemplo 14 a continuación.

Se describen también compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar a los mejorados niveles de monoamina biógena en comparación con el compuesto no- isotópicamente enriquecido.

En algunas realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 5%. En otras realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 10%. En otras realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 20%. En otras realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 30%. En otras realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 40%. En otras realizaciones, los niveles de monoamina biógena se incrementan en más de 50%.

Los niveles de monoamina biógena se miden por los métodos de Li et al. Rapid Communications in Mass Spectrometry 2005, 19 (14), 1943-1950.

También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, para afectar un mejorado efecto clínico en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido. Los ejemplos de mejorados efectos clínicos incluyen, pero no están limitados a velocidad de curación acelerada, velocidad de alivio de los síntomas acelerada, mejorado cumplimiento del paciente, y/o reducida sintomatología de retirada del abuso de sustancias durante el tratamiento.

También se describen compuestos para su uso en métodos para tratar a un sujeto mamífero, particularmente un ser humano, sospechoso de tener o ser propenso a una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina, que comprende administrar a un sujeto mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de la recaptación de monoamina que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, con tal de que dicho compuesto de la invención contenga por lo menos un átomo de deuterio, y con tal de que el enriquecimiento en deuterio en dicho compuesto de la invención sea por lo menos 1%

En algunas realizaciones, la enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina se selecciona del grupo

que consiste en trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés posttraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea del sueño obstructiva, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, lesión en la cabeza, exceso de calcio en las células cerebrales, dependencia de fármacos y eyaculación precoz.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan múltiples composiciones farmacéuticas orales de comprimidos unitarios que comprenden un primer componente y un segundo componente para el tratamiento de una adicción a los fármacos. En algunas realizaciones, el primer componente comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, el segundo componente comprende uno o más antagonistas opioides. En algunas de estas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste de nalmefero, naloxona, y naltrexona, y similares. En realizaciones adicionales, la adicción a los fármacos se selecciona del grupo que consiste en adicción al tabaco, alcohol, marihuana y cocaína. En ciertas realizaciones, el primer componente está separado del segundo componente por una capa de revestimiento que cubre el primer y segundo componentes. Tales agentes de revestimiento son conocidos por los expertos en la técnica.

Se describen también compuestos para su uso en métodos de tratamiento de un mamífero para una adicción a los fármacos, que comprende administrar al mamífero una composición que comprende un primer componente y un segundo componente, en la que el primer componente comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y el segundo componente comprende uno o más antagonistas opioides. En algunas de estas realizaciones, el antagonista opioide se selecciona del grupo que consiste en nalmefero, naloxona, y naltrexona, y similares. En realizaciones adicionales, la adicción a los fármacos se selecciona del grupo que consiste en adicción al tabaco, alcohol, marihuana y cocaína. En realizaciones más adicionales, el primer componente puede conseguir un efecto clínico mejorado para el tratamiento de una adicción a los fármacos, en comparación con el análogo no isotópicamente enriquecido del primer componente (por ejemplo, velocidad acelerada de la curación, velocidad acelerada de alivio de los síntomas, mejorado cumplimiento del paciente, y/o reducida sintomatología de retirada del abuso de sustancias durante el tratamiento).

La etapa de administración puede comprender administrar el primer componente y el segundo componente casi simultáneamente. Los dos componentes pueden estar en la misma composición administrable, es decir, un solo comprimido, píldora, o cápsula, o una única disolución para inyección intravenosa, o una sola disolución bebible, o una sola formulación de grageas o parche, contiene ambos compuestos. Cada compuesto puede estar en una composición administrable por separado, pero al paciente se le manda tomar las composiciones separadas casi simultáneamente, es decir, una píldora se toma justo después de la otra o que una inyección de un compuesto se hace justo después de la inyección de otro compuesto, etc. A un paciente se le puede infundir una formulación intravenosa de un compuesto antes de la infusión de una formulación intravenosa del otro compuesto. La infusión puede tardar cierto tiempo, como unos pocos minutos, una media hora o una hora o más. Si las dos infusiones intravenosas se realizan una después de la otra, dicha administración se considera que es casi simultáneamente, dentro del alcance de la presente descripción, aunque hubiera un lapso de algún tiempo entre el inicio de una infusión y el inicio de la siguiente infusión.

La etapa de administración puede comprender administrar uno del primer componente y del segundo componente y a continuación administrar el otro del primer componente y del segundo componente. Al paciente se le administra una composición que comprende uno de los compuestos y a continuación, en algún momento, unos pocos minutos o unas pocas horas más tarde se le administra otra composición que comprende el otro de los compuestos. También se describen aquellas en las que se administra al paciente una composición que comprende uno de los compuestos de una forma rutinaria o continua mientras recibe una composición que comprende el otro compuesto ocasionalmente. El paciente puede recibir ambos compuestos rutinaria o continuamente, en forma de infusión continua del compuesto a través de una línea IV.

En otro aspecto más de la invención, se proporcionan formas de dosificación efervescente que comprende un primer componente y un segundo componente, en el que el primer componente es uno o más excipientes efervescentes, y el segundo componente es por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto de la invención, se proporcionan formas de dosificación farmacéutica de liberación prolongada que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del (-) enantiómero, un diastereómero individual de un compuesto de la

invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, una matriz hidrófila o hidrófoba, una capa de separación soluble en agua, una capa de revestimiento entérico, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptable.

5 En otro aspecto más de la invención, se proporcionan formas de dosificación farmacéutica revestidas entéricas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, una membrana semipermeable rompible y una o más sustancias hinchables, en el que la forma de dosificación tiene una parte de liberación del inhibidor instantánea y por una parte de liberación del inhibidor retrasada, y es capaz de dar una liberación discontinua del compuesto en forma de por lo menos dos pulsos consecutivos separados en el tiempo desde 0,1 hasta 24 horas.

15 En otro aspecto más de la invención, se proporcionan formas de dosificación farmacéutica estable para administración oral a sujetos mamíferos que comprende por lo menos uno de los compuestos de la invención, un enantiómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual de un compuesto de la invención, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más adyuvantes farmacéuticos, encerrados en una capa reactiva intermedia que comprende un material polimérico en capas resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con álcali y que tiene capacidad de intercambio catiónico y una capa externa resistente a los jugos gástricos.

20 A menos que se indique lo contrario, cuando se considera que un sustituyente está "opcionalmente substituido", se entiende que el substituyente es un grupo que puede estar substituido con uno o más grupos individual e independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, mercapto, alquiltio, ariltio, ciano, halo, carbonilo, tiocarbonilo, O-carbamilo, N-carbamilo, O-tiocarbamilo, N-tiocarbamilo, C-amido, N-amido, S-sulfonamido, N-sulfonamido, C-carboxi, O-carboxi, isocianato, tiocianato, isotiocianato, nitro, sililo, trihalometanosulfonilo, y amino, incluyendo grupos amino mono- y di-substituidos, y sus derivados protegidos. Los grupos protectores que pueden formar los derivados protectores de los substituyentes anteriores son conocidos por los expertos en la técnica, ejemplos de los cuales se pueden encontrar en referencias tales como Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999.

30 Los compuestos según esta invención pueden existir en forma de cualquier tautómero razonable como se reconoce por un experto en la técnica, o de una mezcla de tales tautómeros. El término "tautómero" o "tautomería" se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isómera a otra. Los ejemplos incluyen tautómeros ceto-enol, tales como acetona/propen-2-ol y similares, tautómeros de cadena-anillo, tales como glucosa/2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexanal y similares. Los compuestos descritos aquí pueden tener uno o más tautómeros y por lo tanto incluir varios isómeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

40 Los compuestos según esta invención pueden contener uno o más átomos asimétricos y de este modo pueden existir como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas de diastereómeros o diastereómeros individuales. El término "estereoisómero" se refiere a un compuesto químico que tiene el mismo peso molecular, composición química, y constitución que otro, pero con los átomos agrupados de manera diferente. Es decir, ciertos restos químicos idénticos están en orientaciones diferentes en el espacio y, por lo tanto, cuando son puros, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada. Sin embargo, algunos estereoisómeros puros pueden tener una rotación óptica que es tan leve que es indetectable con la instrumentación actual. Los compuestos descritos aquí pueden tener uno o más átomos asimétricos y por lo tanto incluir varios estereoisómeros. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención.

50 Cada carbono o azufre estereogénico puede ser de configuración R o S. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud se pueden representar en una configuración particular, también se contemplan compuestos que tienen la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado o sus mezclas. Cuando se encuentran centros quirales en los derivados de esta invención, se debe entender que esta invención abarca todos los estereoisómeros posibles.

Las expresiones "compuesto ópticamente puro" o "isómero ópticamente puro" se refiere a un solo estereoisómero de un compuesto quiral, independientemente de la configuración de dicho compuesto.

55 La expresión "substancialmente homogéneo" se refiere a colecciones de moléculas en las que por lo menos alrededor de 80%, preferentemente por lo menos alrededor de 90% y más preferentemente por lo menos alrededor de 95% de las moléculas son un compuesto individual o uno de sus estereoisómeros individuales, o a colecciones de moléculas en las que por lo menos alrededor de 80%, preferentemente por lo menos alrededor de 90% y más preferentemente por lo menos alrededor de 95% de las moléculas están totalmente substituidas (por ejemplo, deuteradas) en las posiciones indicadas.

Tal como se usa aquí, el término "unido" significa un enlace covalente estable, siendo evidentes para los expertos en la técnica ciertos puntos de unión preferidos.

5 Los términos "opcional" u "opcionalmente" se refieren a la presencia o no presencia del evento o circunstancia subsecuentemente descrito, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no lo hace. En tal contexto, la frase "grupo alquilo opcionalmente substituido" significa que el grupo alquilo puede estar o no estar substituido y la descripción incluye un grupo alquilo tanto substituido como no substituido.

10 La expresión "cantidad efectiva" de un compuesto se refiere a una cantidad suficiente del compuesto que proporciona un efecto deseado pero sin toxicidad o con toxicidad aceptable. Esta cantidad puede variar de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y estado físico del sujeto, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el compuesto particular usado, su modo de administración, y similares. Una cantidad efectiva apropiada se puede determinar por una persona de experiencia media en la técnica.

15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un compuesto, aditivo o composición que no es biológicamente o de otra manera indeseable. Por ejemplo, el aditivo o composición se pueden administrar a un sujeto junto con un compuesto de la invención sin causar efectos biológicos indeseables o interactuar de una manera indeseable con cualquiera de los otros componentes de la composición farmacéutica en la que está contenido.

20 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sal de clorhídrico, sal de bromhídrico, sal de yodhídrico, sal de fluorhídrico, sal de sulfúrico, sal de cítrico, sal de maleico, sal de acético, sal de láctico, sal de nicotínico, sal de succínico, sal de oxálico, sal de fosfórico, sal de malónico, sal de salicílico, sal de fenilacético, sal de esteárico, sal de piridina, sal de amonio, sal de piperazina, sal de dietilamina, sal de nicotinamida, sal de fórmico, sal de urea, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio, sal de magnesio, sal de zinc, sal de litio, sal de cinámico, sal de metilamino, sal de metanosulfónico, sal de pícrico, sal de tartárico, sal de trietilamino, sal de dimetilamino, sal de tris(hidroximetil)aminometano y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales son conocidas por los expertos en la técnica.

25 Cuando se usan junto con un compuesto de esta invención, los términos "conseguir", "que consigue", "modulador", "modular", "que modula", "regulador", "regular" o "que regula" la actividad se refiere a un compuesto que puede actuar como un agonista, un agonista inverso, un inhibidor, o un antagonista de una enzima o receptor particular, tal como, por ejemplo, un receptor de serotonina.

30 Los términos "fármaco", "agente terapéutico" y "agente quimioterapéutico", se refiere a un compuesto o compuestos y sus composiciones farmacéuticamente aceptables que se administran a sujetos mamíferos como profiláctico o remedio en el tratamiento de una enfermedad o estado médico. Tales compuestos se pueden administrar al sujeto vía formulación oral, inhalación, infusión intravenosa, aplicación ocular, formulación transdérmica o por inyección.

35 El término "sujeto" se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano, que es el objeto de tratamiento, observación o experimento. El mamífero se puede seleccionar del grupo que consiste en ratones, ratas, hámsteres, jerbos, conejos, cobayas, perros, gatos, ovejas, cabras, vacas, caballos, jirafas, ornitorrincos, primates, tales como monos, chimpancés y simios, y seres humanos.

40 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se utiliza para indicar una cantidad de un compuesto activo o agente farmacéutico, que provoca la respuesta biológica o medicinal indicada. Esta respuesta puede ocurrir en un tejido, sistema (animal incluyendo el ser humano) que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro profesional clínico.

45 Los términos "tratar", "tratamiento", "terapéutico" o "terapia" no significan necesariamente la pérdida total de la nocicepción. Cualquier alivio de cualquier signo no deseado o síntoma de una enfermedad, tales como los que implican recaptación de monoamina, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno de estrés postraumático, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea del sueño obstructiva, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, lesión en la cabeza, exceso de calcio en las células cerebrales, dependencia de fármacos, y/o eyaculación precoz, o un subconjunto de estos estados, en cualquier medida se puede considerar tratamiento o terapia. Además, el tratamiento puede incluir actos que pueden empeorar el sentimiento de bienestar o el aspecto general del paciente.

50 La expresión "ácido de Lewis" se refiere a una molécula que puede aceptar un par de electrones no compartido y como tal sería obvio para una persona de experiencia y conocimiento medios de la técnica. La definición de "ácido de Lewis" incluye pero no está limitada a: trifluoruro de boro, eterato de trifluoruro de boro, complejo de trifluoruro de boro y tetrahidrofurano, complejo de trifluoruro de boro y terc-butil-metil-éter, complejo de trifluoruro de boro y éter dibutilico, trifluoruro de boro dihidrato, complejo de trifluoruro de boro y ácido di-acético, complejo de trifluoruro de boro y dimetilsulfuro, tricloruro de boro, complejo de tricloruro de boro y dimetilsulfuro, tribromuro de boro, complejo

de tribromuro de boro y dimetilsulfuro, triyoduro de boro, trimetoxiborano, trietoxiborano, trimetilaluminio, trietilaluminio, tricloruro de aluminio, complejo de tricloruro de aluminio y tetrahidrofurano, tribromuro de aluminio, tetracloruro de titanio, tetrabromuro de titanio, yoduro de titanio, tetraetóxido de titanio, tetraisopropóxido de titanio, trifluorometanosulfonato de escandio (III), trifluorometanosulfonato de itrio (III), trifluorometanosulfonato de iterbio (III), trifluorometanosulfonato de lantano (III), cloruro de zinc (II), bromuro de zinc (II), yoduro de zinc (II), trifluorometanosulfonato de zinc (II), sulfato de zinc (II), sulfato de magnesio, perclorato de litio, trifluorometanosulfonato de cobre (II) tetrafluoroborato de cobre (II) y similares. Ciertos ácidos de Lewis pueden tener ligandos ópticamente puros unidos al átomo aceptor de electrones, como se establece en Corey, E.J. *Angewandte Chemie, International Edition* (2002), 41(10), 1650-67; Aspinall, H.C. *Chemical Reviews* (Washington, DC, United States) (2002), 102(6), 1807-1850; Groger, H. *Chemistry--A European Journal* (2001), 7(24), 5246-5251; Davies, H.M.L. *Chemtracts* (2001), 14(11), 642-645; Wan, Y. *Chemtracts* (2001), 14(11), 610-615; Kim, Y.H. *Accounts of Chemical Research* (2001), 34(12), 955-962; Seebach, D. *Angewandte Chemie, International Edition* (2001), 40(1), 92-138; Blaser, H.U. *Applied Catalysis, A: General* (2001), 221(1-2), 119-143; Yet, L. *Angewandte Chemie, International Edition* (2001), 40(5), 875-877; Jorgensen, K. A. *Angewandte Chemie, International Edition* (2000), 39(20), 3558-3588; Dias, L.C. *Current Organic Chemistry* (2000), 4(3), 305-342; Spindler, F. *Enantiomer* (1999), 4(6), 557-568; Fodor, K. *Enantiomer* (1999), 4(6), 497-511; Shimizu, K. D.; *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (1999), 3, 1389-1399; Kagan, H.B. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III* (1999), 1, 9-30; Mikami, K. *Lewis Acid Reagents* (1999), 93-136 y todas las referencias citadas aquí. Tales ácidos de Lewis se pueden usar por una persona con experiencia y conocimientos medios en la técnica para producir compuestos ópticamente puros a partir de materiales de partida aquirales.

La expresión "agente de acilación" se refiere a una molécula que puede transferir un grupo alquilcarbonilo, alquilcarbonilo sustituido o arilcarbonilo a otra molécula. La definición de "agente de acilación" incluye pero está limitada a acetato de etilo, acetato de vinilo, propionato de vinilo, butirato de vinilo, acetato de isopropenilo, acetato de 1-etoxivinilo, butirato de tricloroetilo, butirato de trifluoroetilo, laurato de trifluoroetilo, tiooctanoato de S-etilo, acetato de bioacetilmonooxima, anhídrido acético, cloruro de acetilo, anhídrido succínico, dicetena, carbonato de dialilo, éster but-3-enílico de ácido carbónico, éster cianometílico, aminoácido y similares.

El término "nucleófilo" o "reactivo nucleófilo" se refiere a una molécula cargada negativamente o neutra que tiene un par de electrones no compartido y como tal sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de "nucleófilo" incluye pero no está limitada a: agua, alquilhidroxi, anión alcoxi, arilhidroxi, anión ariloxi, alquiltiol, anión alquiltio, ariltiol, anión ariltio, amoniaco, alquilamina, arilamina, anión alquilamina, anión arilamina, hidrazina, alquilhidrazina, arilhidrazina, alquilcarbonilhidrazina, arilcarbonilhidrazina, anión hidrazina, anión alquilhidrazina, anión arilhidrazina, anión alquilcarbonilhidrazina, anión arilcarbonilhidrazina, cianuro, azida, hidruro, anión alquilo, anión arilo y similares.

El término "electrófilo" o "reactivo electrófilo" se refiere a una molécula cargada positivamente o neutra que tiene una capa de valencia abierta o una atracción por un reactante rico en electrones y como tal sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios en la técnica. La definición de "electrófilo" incluye pero no está limitada a: hidronio, acilio, ácidos de Lewis, tales como, por ejemplo, trifluoruro de boro y similares, halógenos, tales como por ejemplo Br₂ y similares, carbocationes, tales como, por ejemplo, catión terc-butilo y similares, diazometano, trimetilsilildiazometano, haluros de alquilo, tales como, por ejemplo, yoduro de metilo, yoduro de trideuterometilo (CD₃I), bromuro de bencilo y similares, triflato de alquilo, tal como, por ejemplo, triflato de metilo y similares, alquilsulfonatos, tales como, por ejemplo, toluenosulfonato de etilo, metanosulfonato de butilo, sulfato de dimetilo, sulfato de hexadeuterodimetilo ((CD₃)₂SO₄) y similares, haluros de acilo, tales como, por ejemplo, cloruro de acetilo, bromuro de benzoilo y similares, anhídridos de ácido, tales como, por ejemplo, anhídrido acético, anhídrido succínico, anhídrido maleico y similares, isocianatos, tales como, por ejemplo, isocianato de metilo, isocianato de fenilo y similares, cloroformatos, tales como, por ejemplo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo, cloroformiato de bencilo y similares, haluros de sulfonilo, tales como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo y similares, haluros de sililo, tales como, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo, cloruro de terc-butildimetilsililo y similares, haluro de fosforilo tal como, por ejemplo, clorofosfato de dimetilo y similares, compuestos de carbonilo alfa-beta-insaturados tales como, por ejemplo, acroleína, metilvinilcetona, aldehído cinámico y similares.

La expresión "grupo saliente" (LG) se refiere a cualquier átomo (o grupo de átomos) que es estable en su forma de anión o neutra después de que ha sido desplazado por un nucleófilo y, como tal, sería obvio para una persona de experiencia y el conocimientos medios de la técnica. La definición de "grupo saliente" incluye pero no está limitada a: agua, metanol, etanol, cloruro, bromuro, yoduro, metanosulfonato, toilsulfonato, trifluorometanosulfonato, acetato, tricloroacetato, benzoato y similares.

El término "oxidante" se refiere a cualquier reactivo que aumentará el estado de oxidación de un átomo, tal como, por ejemplo, hidrógeno, carbono, nitrógeno, azufre, fósforo y similares, en el material de partida ya sea añadiendo un oxígeno a este átomo o retirando un electrón de este átomo y como tal sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de "oxidante" incluye pero no está limitada a: tetróxido de osmio, tetróxido de rutenio, tricloruro de rutenio, permanganato de potasio, ácido meta-cloroperbenzoico, peróxido de hidrógeno, dimetildioxirano y similares.

La expresión "ligando metálico" se refiere a una molécula que tiene un par de electrones no compartido y se puede coordinar con un átomo metálico y, como tal, sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de "ligando metálico" incluye pero no está limitada a: agua, anión alcoxi, anión alquilio, amoniaco, trialkilamina, triarilamina, trialkilfosfina, triarilfosfina, cianuro, azida y similares.

- 5 La expresión "reactivo reductor" se refiere a cualquier reactivo que disminuirá el estado de oxidación de un átomo en el material de partida ya sea añadiendo un hidrógeno a este átomo, o añadiendo un electrón a este átomo, o retirando un átomo de oxígeno de este átomo y como tal sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de "reactivo reductor" incluye pero no está limitada a: complejo borano-dimetilsulfuro, 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN), catecolborano, borohidruro de litio, borodeuteruro de litio, borohidruro de sodio, borodeuteruro de sodio, complejo borohidruro de sodio-metanol, borohidruro de potasio, hidroxiborohidruro de sodio, trietilborohidruro de litio, n-butilborohidruro de litio, cianoborohidruro de sodio, cianoborodeuteruro de sodio, borohidruro de calcio (II), hidruro de litio y aluminio, deuteruro de litio y aluminio, hidruro de diisobutilaluminio, hidruro de n-butil-diisobutilaluminio, hidruro de bis-metoxietoxialuminio y sodio, trietoxisilano, dietoximetilsilano, hidruro de litio, litio, sodio, hidrógeno Ni/B, y similares. Ciertos reactivos ácidos y ácidos de Lewis mejoran la actividad de los reactivos reductores. Los ejemplos de tales reactivos ácidos incluyen: ácido acético, ácido metanosulfónico, ácido clorhídrico, y similares. Los ejemplos de tales reactivos ácidos de Lewis incluyen: trimetoxiborano, trietoxiborano, tricloruro de aluminio, cloruro de litio, tricloruro de vanadio, dicloruro de dicitropentadieniltitanio, fluoruro de cesio, fluoruro de potasio, zinc (II), cloruro de zinc (II), bromuro de zinc (II), yoduro de zinc (II), y similares.
- 10
- 15
- 20 La expresión "reactivo de copulación" se refiere a cualquier reactivo que activará el carbonilo de un ácido carboxílico y facilitará la formación de un enlace éster o amida. La definición de "reactivo de copulación" incluye pero no está limitada a: cloruro de acetilo, cloroformiato de etilo, dicitlohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC), 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N-hidroxibenzotriazol (HOBT), N-hidroxisuccinimida (HOSu), 4-nitrofenol, pentafluorofenol, tetrafluoroborato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidinofosfonio, hexafluorofosfato de bromotrispirrolidino-fosfonio, tetrafluoroborato de 2-(5-norborneno-2,3-dicarboximido)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TNTU), tetrafluoroborato de O-(N-succinimidil)-1,1,3,3-tetrametiluronio (TSTU), hexafluorofosfato de tetrametilfluoroformamidinio y similares.
- 25
- 30 La expresión "grupo protector extraíble" o "grupo protector" se refiere a cualquier grupo que cuando se une a una funcionalidad, tal como el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo o carboxilo o el átomo de nitrógeno de un grupo amino, evita que ocurran reacciones en estos grupos funcionales y tal grupo protector se puede retirar por medio de etapas químicas o enzimáticas convencionales para restablecer el grupo funcional. El grupo protector removible particular empleado no es crítico.
- 35 La definición de "grupo protector de hidroxilo" incluye pero no está limitada a:
- a) metilo, terc-butilo, alilo, propargilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, p-nitrofenilo, 2,4-dinitrofenilo, 2,3,5,6-tetrafluoro-4-(trifluorometil)fenilo, metoximetilo, metiltiommetilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, (4-metoxifenoxi)metilo, guaiacolmetilo, terc-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, terc-butildimetilsiloximetilo, texildimetilsiloximetilo, terc-butildifenilsililoximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, mentoximetilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-[2-(trimetilsilil)etoxi]etilo, 1-metil-1-etoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1-dianisil-2,2,2-tricloroetilo, 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(benciltio)etilo, 2-(fenilselenil)etilo, tetrahidropiranilo, 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo, 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidropiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1-(2-fluorofenil)-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo y similares;
- 40
- 45
- b) bencilo, 2-nitrobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-metoxibencilo, 4-nitrobencilo, 4-clorobencilo, 4-bromobencilo, 4-cianobencilo, 4-fenilbencilo, 4-acilaminobencilo, 4-azidobencilo, 4-(metilsulfinil)bencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2,6-diclorobencilo, 2,6-difluorobencilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4,4-dinitrobenzohidrido, 5-benzosuberilo, trifenilmetilo (tritilo), α -naftildifenilmetilo, (4-metoxifenil)difenilmetilo, di-(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri-(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxi)-fenildifenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazolilmetil)]tritilo, 4,4'-dimetoxi-3"-[N-(imidazolilmetil)carbamoil]tritilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 4-(17-tetrabenzo[a,c,g,i]fluorenilmetil)-4,4'-dimetoxitritilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo y similares;
- 50
- 55
- c) trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilsisopropilsililo, dietilsisopropilsililo, dimetilhexilsililo, tert-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-terc-butilmetsililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, terc-butilmetoxifenilsililo, terc-butoxidifenilsililo y similares;
- d) -C(O)R30, en la que R30 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo substituido, arilo y más específicamente R30 = hidrógeno, metilo, etilo, terc-butilo, adamantilo, crotilo, clorometilo, diclorometilo,

triclorometilo, trifluorometilo, metoximetilo, trifenilmetoximetilo, fenoximetilo, 4-clorofenoximetilo, fenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxicrotilo, 3-fenilpropilo, 4-pentenilo, 4-oxopentilo, 4,4-(etilendio)pentilo, 5-[3-bis(4-metoxifenil)hidroximetilfenoxi]-4-oxopentilo, fenilo, 4-metilfenilo, 4-nitrofenilo, 4-fluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-metoxifenilo, 4-fenilfenilo, 2,4,6-trimetilfenilo, α -naftilo, benzoilo y similares ;

- 5 e) -C(O)OR30, en la que R30 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y más específicamente R30 = metilo, metoximetilo, 9-fluorenilmetilo, etilo, 2,2,2-triclorometilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(fenilsulfonil)etilo, isobutilo, terc-butilo, vinilo, alilo, 4-nitrofenilo, bencilo, 2-nitrobencilo, 4-nitrobencilo, 4 metoxibencilo, 2,4-dimetoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2-(metiltioetoxi)etilo, 2-danseniletilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-ciano-1-feniletilo, tiobencilo, 4-etoxi-1-naftilo y similares. Otros ejemplos de grupos protectores de hidroxilo se dan en Greene y Wutts, anteriormente.

La definición de "grupo protector de amino" incluye pero no está limitada a:

- 2-metiltioetilo, 2-metilsulfoniletilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]metilo, 4-metiltiofenilo, 2,4-dimetiltiofenilo, 2-fosfonioetilo, 1-metil-1-(trifenilfosfonio)etilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 2-dansiletilo, 2-(4-nitrofenil)etilo, 4-fenilacetoxibencilo, 4-azidobencilo, 4-azidometoxibencilo, m-cloro-p-aciloxibencilo, p-(dihidroxiboril)bencilo, 5-benzisoxazolimetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, m-nitrofenilo, 3,5-dimetoxibencilo, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, o-nitrobencilo, α -metilnitropiperonilo, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, N-bencenosulfenilo, N-o-nitrobencenosulfenilo, N-2,4-dinitrobencenosulfenilo, N-pentaclorobencenosulfenilo, N-2-nitro-4-metoxibencenosulfenilo, N-trifenilmetilsulfenilo, N-1-(2,2,2-trifluoro-1,1-difenil)etilsulfenilo, N-3-nitro-2-piridinosulfenilo, N-p-toluenosulfonilo, N-bencenosulfonilo, N-2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-2,4,6-trimetoxibencenosulfonilo, N-2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonilo, N-pentametilbenzenesulfonilo, N-2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonilo y similares;

- C(O)OR30, en la que R30 se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, arilo y más específicamente R30 = metilo, etilo, 9-fluorenilmetilo, 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetilo, 17-tetrabenz[a,c,g,i]fluorenilmetilo, 2-cloro-3-indenilmetilo, benc[f]inden-3-ilmetilo, 2,7-di-t-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotloxantil)]metilo, 1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-ilmetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-feniletilo, 1-(1-adamantil)-1-metiletilo, 2-cloroetilo, 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo, 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo, 1-metil-1-(4-bifenil)etilo, 1-(3,5-di-terc-butilfenil)-1-metiletilo, 2-(2'-piridil)etilo, 2-(4'-piridil)etilo, 2,2-bis(4'-nitrofenil)etilo, N-(2-pivaloilamino)-1,1-dimetiletilo, 2-[(2-nitrofenil)ditio]-1-feniletilo, terc-butilo, 1-adamantilo, 2-adamantilo, vinilo, alilo, 1-isopropilalilo, cinamilo, 4-nitrocinaamilo, 3-(3-piridil)prop-2-enilo, 8-quinolilo, N-hidroxipiperidinilo, alquilditio, bencilo, p-metoxibencilo, p-nitrobencilo, p-bromobencilo, p-clorobencilo, 2,4-diclorobencilo, 4-metilsulfonilbencilo, 9-antrilmetilo, difenilmetilo, terc-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, butinilo, p-cianobencilo, ciclobutilo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, p-deciloibencilo, diisopropilmetilo, 2,2-dimetoxicarbonilvinilo, o-(N,N'-dimetilcarboxamido)bencilo, 1,1-dimetil-3-(N,N'-dimetilcarboxamido)propilo, 1,1-dimetilpropinilo, di(2-piridil)metilo, 2-furanilmetilo, 2-yodoetilo, isobornilo, isobornilo, isobutilo, isonicotinilo, p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, 1-metilciclobutilo, 1-metilciclohexilo, 1-metil-1-ciclopropilmetilo, 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, 1-metil-1-feniletilo, 1-metil-1-(4'-piridil)etilo, fenilo, p-(fenilazo)bencilo, 2,4,6-trimetilfenilo, 4-(trimetilamonio)bencilo, 2,4,6-trimetilbencilo y similares. Otros ejemplos de grupos protectores de amino se dan en Greene y Wutts, anteriormente.

La definición de "grupo protector de carboxilo" incluye pero no está limitada a:

- 2-N-(morfolino)etilo, colina, metilo, metoxietilo, 9-fluorenilmetilo, metoximetilo, metiltioetilo, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, metoxietoximetilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, benciloximetilo, pivaloioximetilo, fenilacetoximetilo, triisopropilsililmetilo, cianometilo, acetol, p-bromofenacilo α -metilfenacilo, p-metoxifenacilo, desilo, carboxamidometilo, p-azobencenocarboxamidometilo, N-ftalimidometilo, (metoxietoxi)etilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 4-clorobutilo, 5-cloropentilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-metiltioetilo, 1,3-ditianil-2-metilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(2-piridil)etilo, 2-(p-metoxifenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, acetato de 1-metil-1-fenilo, 2-(4-acetil-2-nitrofenil)etilo, 2-cianoetilo, heptilo, terc-butilo, 3-metil-3-pentilo, diciticlopropilmetilo, 2,4-dimetil-3-pentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alilo, metalilo, 2-metilbut-3-en-2-ilo, 3-metilbut-2-(prenilo), 3-buten-1-ilo, 4-(trimetilsilil)-2-buten-1-ilo, cinamilo, α -metilcinnamilo, propargilo, fenilo, 2,6-dimetilfenilo, 2,6-diisopropilfenilo, 2,6-di-terc-butil-4-metilfenilo, 2,6-di-terc-butil-4-metoxifenilo, p-(metiltio)fenilo, pentafluorofenilo, bencilo, trifenilmetilo, difenilmetilo, bis(o-nitrofenil)metilo, 9-antrilmetilo, 2-(9,10-dioxo)antrilmetilo, 5-dibenzosuberilo, 1-pirenilmetilo, 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo, 2,4,6-trimetilbencilo, p-bromobencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-metoxibencilo, 2,6-dimetoxibencilo, 4-(metilsulfenil)bencilo, 4-sulfobencilo, 4-azidometoxibencilo, 4-{N-[1-(4,4-dimetil-2,6-dioxociclohexilideno)-3-metilbutil]amino}bencilo, piperonilo, 4-picolilo, trimetilsililo, trietilsililo, terc-butildimetilsililo, isopropildimetilsililo, fenildimetilsililo, di-terc-butilmetsililo, triisopropilsililo y similares. Otros ejemplos de grupos protectores de carboxilo se dan en Greene y Wutts, anteriormente.

La definición de "grupo protector de tiol" incluye pero no está limitada a:

I. Alquilo, bencilo, 4-metoxibencilo, 2-hidroxibencilo, 4-hidroxibencilo, 2-acetoxibencilo, 4-acetoxibencilo, 4-nitrobencilo, 2,4,6-trimetilbencilo, 2,4,6-trimetoxibencilo, 4-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 2-picolilo N-óxido, 9-antrilmetilo, 9-fluorenilmetilo, xantenilo, ferrocenilmetilo y similares;

II. Difenílmetilo, bis(4-metoxifenil)metilo, 5-dibenzosuberilo, trifenílmetilo, difenil-4-piridilmetilo, fenilo, 2,4-dinitrofenilo, terc-butilo, 1-adamantilo y similares;

III. Metoximetilo, isobutoximetilo, benciloximetilo, 2-tetrahidropiranilo, benciltiometilo, feniltiometilo, acetamidometilo, trimetilacetamidometilo, benzamidometilo, aliloxicarbonilaminometilo, fenilacetamidometilo, ftalimidometilo, acetilo, carboxi-, cianometilo y similares;

IV. (2-nitro-1-fenil)etilo, 2-(2,4-dinitrofenil)etilo, 2-(4'-piridil)etilo, 2-cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2,2-bis(carboetoxi)etilo, 1-(3-nitrofenil)-2-benzoil-etilo, 2-fenilsulfonietilo, 1-(4-metilfenilsulfonil)-2-metilpro4-2-ilo y similares;

V. trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, tert-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenílsililo, difenílmetilsililo, di-terc-butilmetsililo, tris(trimetilsilil)sililo, (2-hidroxiestiril)dimetilsililo, (2-hidroxiestiril)diisopropilsililo, terc-butilmetoxifenilsililo, terc-butoxidifenilsililo y similares;

VI. Benzoilo, trifluoroacetilo, N-[[[4-bifenilil]isopropoxi]carbonil]-N-metil- γ -aminotiobutirato, N-(t-butoxicarbonil)-N-metil- γ -aminotiobutirato y similares;

VII. 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo y similares;

VIII. N-(etilamino)carbonilo, N-(metoximetilamino)carbonilo y similares;

IX. Etiltio, terc-butiltio, feniltio, feniltio sustituido y similares;

X. (Dimetilfosfino)tioilo, (difenilfosfino)tioilo y similares;

XI. Sulfonato, alquiloxicarboniltio, benciloxicarboniltio, 3-nitro-2-piridinotio y similares;

XII. Tricarbonil[1,2,3,4,5- η]-2,4-ciclohexadien-1-il]-hierro(1+) y similares. Otros ejemplos de grupos protectores de tiol se dan en Greene y Wutts, anteriormente.

El término "aminoácido" se refiere a cualquiera de los aminoácidos de origen natural, así como a sus análogos y derivados sintéticos. Los alfa-aminoácidos comprenden un átomo de carbono al que está unido un grupo amino, un grupo carboxi, un átomo de hidrógeno, y un grupo distintivo denominado "cadena lateral". Las cadenas laterales de aminoácidos de origen natural son bien conocidas en la técnica e incluyen, por ejemplo, hidrógeno (por ejemplo, como en glicina), alquilo (por ejemplo, como en alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina), alquilo sustituido (por ejemplo, como en treonina, serina, metionina, cisteína, ácido aspártico, asparagina, ácido glutámico, glutamina, arginina y lisina), arilalquilo (por ejemplo, como en fenilalanina), arilalquilo sustituido (por ejemplo, como en tirosina), heteroarilalquilo (por ejemplo, como en triptófano, histidina) y similares. Un experto en la técnica apreciará que el término "aminoácido" también puede incluir beta-, gamma-, delta-, omega-aminoácidos, y similares. Los aminoácidos no naturales también son conocidos en la técnica, como se establece en, Natchus, MG Organic Synthesis: Theory and Applications (2001), 5, 89-196; Ager, D.J, Current Opinion in Drug Discovery & Development (2001), 4(6), 800; Reginato, G. Recent Research Developments in Organic (2000), 4 (Pt. 1), 351-359; Dougherty, DA Current Opinion in Chemical Biology (2000), 4(6), 645-652; Lesley, S.A. Drugs and the Pharmaceutical Sciences (2000), 101 (Peptide and Protein Drug Analysis), 191-205; Pojtkov, A.E. Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic (2000), 10 (1-3), 47-55; Ager, D.J. Speciality Chemicals (1999), 19(1), 10-12, y todas las referencias citadas aquí. Los estereoisómeros (por ejemplo, D-aminoácidos) de los veinte aminoácidos convencionales, aminoácidos no naturales tales como alfa-, (alfa-disubstituidos)-aminoácidos y otros aminoácidos no convencionales también pueden ser componentes adecuados para los compuestos de la presente invención. Los ejemplos de aminoácidos no convencionales incluyen: 4-hidroxiprolina, 3-metilhistidina, 5-hidroxilisina, y otros aminoácidos similares e iminoácidos (por ejemplo, 4-hidroxiprolina).

La expresión "aminoácido N-protégido" se refiere a cualquier aminoácido que tiene un grupo protector unido al nitrógeno de la funcionalidad amino. Este grupo protector previene que ocurran reacciones en el grupo funcional amino y se puede retirar por etapas químicas o enzimáticas convencionales para reestablecer el grupo funcional amino.

La expresión "aminoácido O-protégido" se refiere al aminoácido que tiene un grupo protector unido al oxígeno de la funcionalidad carboxilo. Este grupo protector previene que ocurran reacciones en el grupo funcional carboxilo y se puede retirar por etapas químicas o enzimáticas convencionales para reestablecer el grupo funcional carboxilo. El grupo protector particular no es crítico.

A la vista de los propósitos descritos para la presente invención, todas las referencias a reactivos que ordinariamente contienen hidrógenos, hidruros, o protones pueden incluir versiones total o parcialmente deuteradas (que contienen deuterio, deuteruro, o deuteronio) según se requiera para afectar a la transformación a las sustancias farmacológicas mejoradas descritas aquí.

El término "halógeno", "haluro", o "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Los términos "alquilo" y "alquilo sustituido" son intercambiables e incluyen grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal de C1-C10 sustituidos, opcionalmente sustituidos o sin sustituir, grupos hidrocarbonados alifáticos insaturados de cadena lineal de C1-C10 sustituidos, opcionalmente sustituidos o sin sustituir, grupos hidrocarbonados alifáticos saturados ramificados de C2-C10 sustituidos, opcionalmente sustituidos o sin sustituir, grupos hidrocarbonados alifáticos saturados cíclicos de C3-C10 sustituidos, opcionalmente sustituidos o sin sustituir, grupos hidrocarbonados alifáticos insaturados cíclicos de C5-C8 sustituidos, opcionalmente sustituidos o sin sustituir que tienen el especificado número de átomos de carbono. Por ejemplo, la definición de "alquilo" incluye pero no está limitada a: metilo (Me), trideuterometilo (-CD₃), etilo (Et), propilo (Pr), butilo (Bu), pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo, undecenilo, isopropilo (i-Pr), isobutilo (i-Bu), terc-butilo (t-Bu), sec-butilo (s-Bu), isopentilo, neopentilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, metilciclopropilo, etilciclohexenilo, butenilciclopentilo, adamantilo, norbornilo y similares. Los sustituyentes de alquilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -SH, -NH₂, -CN, -NO₂, =O, =CH₂, trihalometilo, carbamoilo, aril-alquilo de C0-10, heteroaril-alquilo de C0-10, alquiloxi de C1-10, aril-alquiloxi de C0-10, alquiltio de C1-10, aril-alquiltio de C0-10, alquilamino de C1-10, aril-alquilamino de C0-10, N-aril-N-alquilamino de C0-10, alquilcarbonilo de C1-10, aril-alquilcarbonilo de C0-10, alquilcarboxi de C1-10, aril-alquilcarboxi de C0-10, alquil de C1-10-carbonilamino, aril-alquil de C0-10-carbonilamino, tetrahidrofurilo, morfolinilo, piperazinilo, hidroxipironilo, -alquil de C0-10-COOR₃₁ y -alquil de C0-10-CONR₃₂R₃₃ en las que R₃₁, R₃₂ y R₃₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, arilo, o R₃₂ y R₃₃ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico insaturado o cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con por lo menos un sustituyente como se define aquí.

A la luz de los propósitos descritos para la presente invención, todas las referencias a grupos "alquilo" o cualquier grupo que contiene ordinariamente enlaces C-H pueden incluir versiones parcial o totalmente deuteradas según se requiera para efectuar las mejoras descritas aquí.

El término "alquiloxi" (por ejemplo, metoxi, etoxi, propiloxi, aliloxi, ciclohexiloxi) representa un grupo alquilo sustituido o no sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos por medio de un puente de oxígeno. El término "alquiloxialquilo" representa un grupo alquiloxi unido por medio de un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término "alquiloxicarbonilo" (por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, aliloxicarbonilo) representa un grupo alquiloxi sustituido o no sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos por medio de un puente de carbonilo.

El término "alquiltio" (por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, ciclohexiltio y similares) representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por un puente de azufre. El término "alquiltioalquilo" representa un grupo alquiltio unido por medio de un grupo alquilo o alquilo sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término "alquilamino" (por ejemplo, metilamino, dietilamino, butilamino, N-propil-N-hexilamino, (2-ciclopentil)propilamino, hexenilamino, y similares) representa uno o dos grupos alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de amino. Los grupos alquilo sustituidos o sin sustituir se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico saturado o insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono con por lo menos un sustituyente como se define anteriormente. El término "alquilaminoalquilo" representa un grupo alquilamino unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término "alquilhidrazino" (por ejemplo, metilhidrazino, dietilhidrazino, butilhidrazino, (2-ciclopentil)propilhidrazino, ciclohexanohidrazino, y similares) representa uno o dos grupos alquilo sustituidos o sin sustituir como se define anteriormente que tienen el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un átomo de nitrógeno de un puente de hidracina. Los grupos alquilo sustituidos o sin sustituir se pueden tomar conjuntamente con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico saturado o cíclico insaturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono con por lo menos un sustituyente como se define anteriormente. El término "alquilhidrazinoalquilo" representa un grupo alquilhidrazino unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término "alquilcarbonilo" (por ejemplo, ciclooctilcarbonilo, pentilcarbonilo, 3-hexenilcarbonilo y similares) representa un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un grupo carbonilo. El término "alquilcarbonilalquilo" representa un grupo alquilcarbonilo unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término "alquilcarboxi" (por ejemplo, heptilcarboxi, ciclopropilcarboxi, 3-pentenilcarboxi y similares) representa un

grupo alquilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio de un oxígeno. El término “alquilcarboxialquilo” representa un grupo alquicarboxi unido por medio de un grupo alquilo como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

5 El término “alquilcarbonilamino” (por ejemplo, hexilcarbonilamino, ciclopentilcarbonil-aminometilo, metilcarbonilaminofenilo y similares) representa un grupo alquilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio del átomo de nitrógeno de un grupo amino. El grupo nitrógeno puede estar sustituido él mismo con un grupo alquilo o arilo sustituido o sin sustituir. El término “alquilcarbonilaminoalquilo” representa un grupo alquilcarbonilamino unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

10 El término “alquilcarbonilhidrazino” (por ejemplo, etilcarbonilhidrazino, terc-butilcarbonilhidrazino y similares) representa un grupo alquilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio del átomo de nitrógeno de un grupo hidrazino.

15 El término “arilo” representa un grupo aromático biarilo monocíclico policíclico mono- o poli-sustituido o sin sustituir covalentemente unido en cualquier posición del anillo capaz de formar un enlace covalente estable, siendo evidentes ciertos puntos de unión para los expertos en la técnica (por ejemplo, 3-fenilo, 4-naftilo y similares). Los sustituyentes arilo se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -SH, -CN, -NO₂, trihalometilo, hidroxipropilo, alquilo de C1-10, aril-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10-alquilo de C0-10, alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, N-aril-N-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonil de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonil de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarboxi de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarboxi de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonilamino de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonilamino de C0-10-alquilo de C0-10, -alquil de C0-10-COOR31 y -alquil de C0-10-CONR32R33 en las que R31, R32 y R33 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, arilo, o R32 y R33 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico insaturado o cíclico saturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con por lo menos un sustituyente como se define anteriormente.

La definición de “arilo” incluye pero no está limitada a fenilo, pentadeuterofenilo, bifenilo, naftilo, dihidronaftilo, tetrahidronaftilo, indenilo, indanilo, azuleno, antrilo, fenantrilo, fluorenilo, pirenilo y similares.

30 El término “arilalquilo” (por ejemplo, (4-hidroxifenil)etilo, (2-aminonaftil)hexenilo y similares) representa un grupo arilo como se define anteriormente unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “arilcarbonilo” (por ejemplo, 2-tiofenilcarbonilo, 3-metoxiantrilcarbonilo y similares) representa un grupo arilo como se define anteriormente unido por medio de un grupo carbonilo.

35 El término “arilalquilcarbonilo” (por ejemplo, (2,3-dimetoxifenil)propilcarbonilo, (2-cloronaftil)pentenil-carbonilo y similares) representa un grupo arilalquilo como se define anteriormente en el que el grupo alquilo está a su vez unido por medio de un carbonilo.

40 El término “ariloxi” (por ejemplo, fenoxi, naftoxi, 3-metilfenoxi y similares) representa un grupo arilo o arilo sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de oxígeno. El término “ariloxialquilo” representa un grupo ariloxi unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

El término “ariloxicarbonilo” (por ejemplo, fenoxicarbonilo, naftoxicarbonilo) representa un grupo ariloxi sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de carbonilo.

45 El término “ariltio” (por ejemplo, feniltio, naftiltio, 3-bromofeniltio, y similares) representa un grupo arilo o arilo sustituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de azufre. El término “ariltioalquilo” representa un grupo ariltio unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.

50 El término “arilamino” (por ejemplo, fenilamino, difenilamino, naftilamino, N-fenil-N-naftilamino, o-metilfenilamino, p-metoxifenilamino, y similares) representa uno o dos grupos arilo como se define anteriormente que tienen el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de amino. El término “arilaminoalquilo” representa un grupo arilo unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El término “arilalquilamino” representa un grupo arilo unido por medio de un grupo alquilamino como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El término “N-aril-N-alquilamino” (por ejemplo, N-fenil-N-metilamino, N-naftil-N-butilamino, y similares) representa un arilo y uno o más grupos alquilo sustituido o sin sustituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono unidos independientemente por medio de un puente de amino.

- El término "arilhidrazino" (por ejemplo, fenilhidrazino, naftilhidrazino, 4-metoxifenilhidrazino, y similares) representa uno o dos grupos arilo como se define anteriormente que tienen el número indicado de átomos de carbono unido por medio de un puente de hidrazina. El término "arilhidrazinoalquilo" representa un grupo arilhidrazino unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin substituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El término "arilalquilhidrazino" representa un grupo arilo unido por medio de un grupo alquilhidrazino como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El término "N-aril-N-alquilhidrazino" (por ejemplo, N-fenil-N-metilhidrazino, N-naftil-N-butilhidrazino, y similares) representa un arilo y un grupo alquilo sustituido o sin substituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono independientemente unido por medio de un átomo de la amina de un puente de hidrazina.
- El término "arilcarboxi" (por ejemplo fenilcarboxi, naftilcarboxi, 3-fluorofenilcarboxi y similares) representa un grupo arilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio de un puente de oxígeno. El término "arilcarboxialquilo" representa un grupo arilcarboxi unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin substituido como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono.
- El término "arilcarbonilamino" (por ejemplo, fenilcarbonilamino, naftilcarbonilamino, 2-metilfenilcarbonilamino y similares) representa un grupo arilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio del átomo de nitrógeno de un grupo amino. El grupo de nitrógeno puede estar sustituido con un grupo alquilo o arilo sustituido o sin substituir. El término "arilcarbonilaminoalquilo" representa un grupo arilcarbonilamino unido por medio de un grupo alquilo sustituido o sin substituir como se define anteriormente que tiene el número indicado de átomos de carbono. El grupo de nitrógeno puede él mismo estar sustituido con un grupo alquilo o arilo sustituido o sin substituir.
- El término "arilcarbonilhidrazino" (por ejemplo fenilcarbonilhidrazino, naftilcarbonilhidrazino, y similares) representa un grupo arilcarbonilo como se define anteriormente en el que el carbonilo está a su vez unido por medio del átomo de nitrógeno de un grupo hidrazino.
- Los términos "heteroarilo", "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a un grupo insaturado monovalente que tiene un solo anillo o múltiples anillos condensados, de 1 a 13 átomos de carbono y de 1 a 10 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, azufre y oxígeno, dentro del anillo. Los grupos heteroarilo de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 10 substituyentes seleccionados del grupo que consiste en: hidrógeno, deuterio, halógeno, -OH, -SH, -CN, -NO₂, trihalometilo, hidroxipironilo, alquilo C1-10, aril-alquilo de C0-10, alquiloxi de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquiloxi de C0-10-alquilo de C0-10, alquiltio de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquiltio de C0-10-alquilo de C0-10, alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, N-aril-N-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonil de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonil de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarboxi de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarboxi de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonilamino de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonilamino de C0-10-alquilo de C0-10, -alquil de C0-10-COOR31 y -alquil de C0-10-CONR32R33 en las que R31, R32 y R33 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, arilo, o R32 y R33 se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico saturado o cíclico insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con por lo menos un substituyente como se define anteriormente.
- La definición de "heteroarilo" incluye pero no está limitada a tienilo, benzotienilo, isobenzotienilo, 2,3-dihidrobenzotienilo, furilo, piranilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, pirrolilo, pirrolil-2,5-diona, 3-pirrolinilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, indolinilo, indoliznilo, indazolilo, ftalimidilo (o isoindoli-1,3-diona), imidazolilo, 2H-imidazolinilo, bencimidazolilo, deuterobenzimidazolilo, dideuterobenzimidazolilo, trideuterobenzimidazolilo, tetrauterobenzimidazolilo, piridilo, deuteropiridilo, dideuteropiridilo, trideuteropiridilo, tetrauteropiridilo, pirazinilo, piradazinilo, pirimidinilo, triazinilo, quinolilo, isoquinolilo, 4H-quinoliznilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 1,8-naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, cromanilo, benzodioxolilo, piperonilo, purinilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, benzotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, benzoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirrolidinil-2,5-diona, imidazolidinil-2,4-diona, 2-tioxo-imidazolidinil-4-ona, imidazolidinil-2,4-diona, tiazolidinil-2,4-diona, 4-tioxo-tiazolidinil-2-ona, piperazinil-2,5-diona, tetrahidro-piridazinil-3,6-diona, 1,2-dihidro-[1,2,4,5]tetrazinil-3,6-diona, [1,2,4,5]tetrazinanil-3,6-diona, dihidro-pirimidinil-2,4-diona, pirimidinil-2,4,6-triona, 1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-yodo-1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-cloro-1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-metil-1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-isopropil-1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-propinil-1H-pirimidinil-2,4-diona, 5-trifluorometil-1H-pirimidinil-2,4-diona, 6-amino-9H-purinilo, 2-amino-9H-purinilo, 4-amino-1H-pirimidinil-2-ona, 4-amino-5-fluoro-1H-pirimidinil-2-ona, 4-amino-5-metil-1H-pirimidinil-2-ona, 2-amino-1,9-dihidropurinil-6-ona, 1,9-dihidro-purinil-6-ona, amida del ácido 1H-[1,2,4]triazolil-3-carboxílico, 2,6-diamino-N6-ciclopropil-9H-purinilo, 2-amino-6-(4-metoxifenilsulfanil)-9H-purinilo, 5,6-dicloro-1H-benzoimidazolilo, 2-isopropilamino-5,6-dicloro-1H-benzoimidazolilo, 2-bromo-5,6-dicloro-1H-benzoimidazolilo, 5-metoxi-1H-benzoimidazolilo, 3-etilpiridilo, 5-metil-2-fenil-oxazolilo, 5-metil-2-tiofen-2-il-oxazolilo, 2-furan-2-il-5-metil-oxazolilo, 3-metil-3H-quinazolin-4-ona, 4-metil-2H-ftalazin-1-ona, 2-etil-6-metil-3H-pirimidin-4-ona, 5-metoxi-3-metil-3H-imidazo[4,5-b]piridina y similares. Para los propósitos de esta solicitud, los términos "heteroarilo", "heterociclo" o "heterocíclico" no incluyen anillos de carbohidrato (es decir, mono- u oligo-sacáridos).
- La expresión "heterocíclico saturado" representa un grupo heterocíclico saturado policíclico monocíclico mono- y

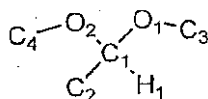
poli-substituido o sin substituir unido covalentemente en cualquier posición del anillo capaz de formar un enlace covalente estable, siendo evidentes ciertos puntos de unión preferidos para los expertos en la técnica (por ejemplo, 1-piperidinilo, 4-piperazinilo, DBU, y similares).

5 Los sustituyentes heterocíclicos saturados se seleccionan independientemente del grupo que consiste en halo, -OH, -SH, -CN, -NO₂, trihalometilo, hidroxipironilo, alquilo C1-10, aril-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10, alquilo de C0-10, aril-alquilo de C0-10, alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, aril-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, N-aril-N-alquilamino de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonil de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonil de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarboxi de C1-10-alquilo de C0-10, aril-alquilcarboxi de C0-10-alquilo de C0-10, alquilcarbonilamino de C1-10-
10 alquilo de C0-10, aril-alquilcarbonilamino de C0-10-alquilo de C0-10, -alquil de C0-10-COOR₃₁ y -alquil de C0-10-CONR₃₂R₃₃ en las que R₃₁, R₃₂ y R₃₃ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, deuterio, alquilo, arilo, o R₃₂ y R₃₃ se toman junto con el nitrógeno al que están unidos formando un sistema cíclico saturado o cíclico insaturado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono con por lo menos un sustituyente como se define anteriormente.

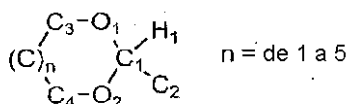
15 La definición de heterocíclico saturado incluye pero no está limitada a pirrolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, 1,4-dioxanilo, morfolinilo, 1,4-ditienilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, quinuclidinilo, y similares.

La expresión "carbonilo alfa-beta-insaturado" se refiere a una molécula que tiene un grupo carbonilo unido directamente a un carbono con enlace doble o triple y que sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de carbonilo alfa-beta-insaturado incluye, pero no está limitada a acroleína, metilvinilcetona, y similares.
20

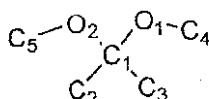
El término "acetal" se refiere a una molécula que contiene un átomo de carbono C1 que está unido directamente a un átomo de hidrógeno (H1), un átomo de carbono substituido (C2) y dos átomos de oxígeno (O1 y O2). Estos átomos de oxígeno están a su vez unidos a otros átomos de carbono substituido (C3 y C4), lo que sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de acetal incluye pero no está limitada a 1,1-dimetoxipropano, 1,1-bis-aliloxibutano y similares.
25



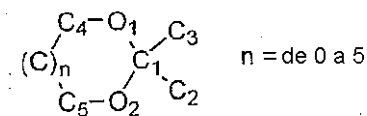
El término "acetal cíclico" se refiere a un acetal como se define anteriormente en el que C3 y C4, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan por medio de un puente de alquilo para formar un anillo de 5 a 10 miembros, lo que sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de acetal cíclico incluye pero no está limitada a 2-metil-[1,3]dioxolano, 2-etil-[1,3]dioxano, 2-fenil-[1,3]dioxano, 2-fenil-hexahidropirano[3,2-d][1,3]dioxina y similares.
30



El término "cetal" se refiere a una molécula que contiene un átomo de carbono C1 que está conectado directamente a dos átomos de carbono substituido (C2 y C3) y dos átomos de oxígeno (O1 y O2). Estos átomos de oxígeno están a su vez unidos a otros átomos de carbono substituidos (C4 y C5), lo que sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de acetal incluye pero no está limitada a 2,2-dimetoxi-butano, 3,3-dietoxi-pentano y similares.
35



El término "cetal cíclico" se refiere a un cetal como se define anteriormente, en el que C4 y C5, junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos, se combinan por medio de un puente de alquilo para formar un anillo de 5 a 10 miembros, lo que sería obvio para una persona de experiencia y conocimientos medios de la técnica. La definición de acetal cíclico incluye pero no está limitada a 2,2,4,5-tetrametil[1,3]dioxolano, 2,2-dietil-[1,3]dioxepano, 2,2-dimetil-hexahidro-pirano[3,2-d][1,3]dioxina y similares.
40



- Un grupo "C-carboxi" se refiere a grupos $-C(=O)OR$ en la que R es como se define aquí.
- Un grupo "acetilo" se refiere a un grupo $-C(=O)CH_3$,
- 5 Un grupo "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2-$, en la que X es un halógeno.
- Un grupo "ciano" se refiere a un grupo $-CN$.
- Un grupo "isocianato" se refiere a un grupo $-NCO$.
- A grupo "tiocianato" se refiere a un grupo $-CNS$.
- Un grupo "isotiocianato" se refiere a un grupo $-NCS$.
- 10 Un grupo "sulfinilo" se refiere a un grupo $-S(=O)-R$, con R como se define aquí.
- Un grupo "S-sulfonamido" se refiere a un grupo $-S(=O)_2NR$, con R como se define aquí.
- Un grupo "N-sulfonamido" se refiere a un grupo $RS(=O)_2NH-$, con R como se define aquí.
- Un grupo "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo $X_3CS(=O)_2NR-$, con X y R como se define aquí.
- Un grupo "O-carbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=O)-NR$, con R como se define aquí.
- 15 Un grupo "N-carbamilo" se refiere a un grupo $ROC(=O)NH-$, con R como se define aquí.
- Un grupo "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $-OC(=S)-NR$, con R como se define aquí.
- Un grupo "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo $ROC(=S)NH-$, con R como se define aquí.
- Un grupo "C-amido" se refiere a un grupo $-C(=O)-NR_2$, con R como se define aquí.
- Un grupo "N-amido" se refiere a un grupo $RC(=O)NH-$, con R como se define aquí.
- 20 El término "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de halógeno.
- La expresión "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito aquí con otros componentes químicos, tales como diluyentes o vehículos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un organismo. Existen en la técnica múltiples técnicas de administrar un compuesto que incluyen, pero
- 25 no están limitadas a, administración oral, por inyección, por aerosol, parenteral, y tópica. Se pueden obtener también composiciones farmacéuticas haciendo reaccionar los compuestos con ácidos orgánicos o inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.
- El término "vehículo" define un compuesto químico que facilita la incorporación de un compuesto en células o tejidos.
- 30 Por ejemplo, el dimetilsulfóxido (DMSO) es un vehículo comúnmente utilizado ya que facilita la captación de muchos compuestos orgánicos dentro de las células o tejidos de un organismo.
- El término "diluyente" define una disolución, típicamente una que es acuosa o parcialmente acuosa, que disuelve compuestos químicos de interés y puede estabilizar la forma biológicamente activa del compuesto. Se utilizan sales disueltas en disoluciones tamponadas como diluyentes en la técnica. Una disolución tamponada comúnmente usada
- 35 es disolución salina tamponada con fosfato porque simula las condiciones salinas de la sangre humana. Dado que las sales tampón pueden controlar el pH de una disolución a bajas concentraciones, un diluyente tamponado raramente modifica la actividad biológica de un compuesto.
- Antes de se revelen y describan los presentes compuestos, composiciones y métodos, se debe entender que los aspectos de la presente invención no están limitados a específicos métodos sintéticos, vehículos farmacéuticos
- 40 específicos, o a particulares formulaciones farmacéuticas o regímenes de administración, como tales pueden, por supuesto, variar. Se debe entender también que la terminología usada aquí es para el propósito de describir realizaciones particulares solo y no se pretende que sea limitante.

También se advierte de que, como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “a”, “an” y “the” incluyen referentes del plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un compuesto aromático bicíclico” incluye mezclas de compuestos aromáticos bicíclicos; la referencia a “un vehículo farmacéutico” incluye mezclas de dos o más de tales vehículos, y similares.

Ciertas sales farmacéuticamente aceptables de la invención se preparan tratando los nuevos compuestos de la invención con una cantidad apropiada de base farmacéuticamente aceptable. Las bases farmacéuticamente aceptables representativas son hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de litio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido ferroso, hidróxido de cinc, hidróxido de cobre, hidróxido de aluminio, hidróxido férrico, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, lisina, arginina, histidina, y similares. La reacción se efectúa en agua o D₂O sola o en combinación con un disolvente orgánico inerte miscible en agua, o en disolvente orgánico solo, a una temperatura de alrededor de 0°C a alrededor de 100°C, preferentemente a temperatura ambiente. La relación molar de compuestos de la invención a base usada se escoge para proporcionar la relación deseada para cualquier sal particular. Para preparar, por ejemplo, las sales de amonio del material de partida se pueden tratar compuestos de la invención con aproximadamente un equivalente de la base farmacéuticamente aceptable para dar una sal neutra. Cuando se preparan sales de calcio, se usa aproximadamente medio equivalente molar de base para dar una sal neutra, mientras que para sales de aluminio, se usará aproximadamente un tercio de equivalente molar de base.

Los compuestos de la invención se pueden formular convenientemente en forma de composiciones farmacéuticas compuestas por uno o más de los compuestos junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, latest edition, by E.W. Martin (Mack Publ. Co., Easton Pa.).

Los compuestos de la invención se pueden administrar oralmente, parenteralmente (por ejemplo, intravenosamente), por inyección intramuscular, por inyección intraperitoneal, tópicamente, transdérmicamente, o similares, aunque la administración oral o tópica se prefiere típicamente. La cantidad de compuesto activo administrado, por supuesto, dependerá del sujeto a tratar, del peso del sujeto, de la forma de administración y del juicio del médico que lo prescriba. La dosis estará en el intervalo de alrededor de 1 microgramo por kilogramo por día a 100 miligramos por kilogramo por día.

Dependiendo del modo de administración deseado, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de formas de dosificación sólidas, semi-sólidas o líquidas, tales como, por ejemplo, comprimidos, supositorios, píldoras, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, lociones, cremas, geles y similares, preferentemente en forma de dosificación unitaria apropiada para la administración individual de una dosificación precisa. Las composiciones incluirán, como se señaló anteriormente, una cantidad efectiva del fármaco seleccionado en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable y, además, pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, vehículos, adyuvantes, diluyentes y similares.

Para las composiciones sólidas, los vehículos sólidos no tóxicos convencionales incluyen, por ejemplo, grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, glucosa, sacarosa, carbonato de magnesio, y similares. Las composiciones líquidas administrables farmacéuticamente se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc., un compuesto activo tal como se describe aquí y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un excipiente, tal como, por ejemplo, agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, etanol, y similares, para formar por ello una disolución o suspensión. Si se desea, la composición farmacéutica a administrar puede contener también cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes tampón del pH, y similares, por ejemplo, acetato de sodio, monolaurato de sorbitán, acetato de sodio y trietanolamina, oleato de trietanolamina, etc. Los métodos reales para preparar tales formas de dosificación son conocidos, o serán evidentes, para los expertos en esta técnica; por ejemplo, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, referenciado anteriormente.

Para la administración oral, los polvos finos o gránulos pueden contener diluyentes, dispersantes y/o agentes tensioactivos, y se pueden presentar en agua o en un jarabe, en cápsulas o bolsitas en estado seco, o en una disolución o suspensión no acuosa en la que se pueden incluir agentes de suspensión, en comprimidos en los que se pueden incluir aglomerantes y lubricantes, o en una suspensión en agua o en un jarabe. Cuando se requiera, se pueden incluir también agentes aromatizantes, conservantes, de suspensión, espesantes, o emulsionantes. Los comprimidos y gránulos son formas de administración oral preferidas, y éstos se pueden revestir.

La administración parenteral, si se usa, se caracteriza generalmente por inyección. Los inyectables se pueden preparar en formas convencionales, ya sea como disoluciones o suspensiones líquidas, formas sólidas apropiadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección, como emulsiones, o como sistema de suministro de liberación sostenida.

La administración sistémica también puede ser por vía transmucosa o transdérmica. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera a penetrar. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, sales biliares y derivados de ácido fusídico. Además, se pueden usar detergentes para facilitar la permeación. La

administración transmucosa puede ser por medio de aerosoles nasales, por ejemplo, o usando supositorios.

Para la administración tópica, los agentes se formulan en forma de pomadas, cremas, ungüentos, polvos y geles. En un aspecto, el agente de administración transdérmica puede ser DMSO. Los sistemas de administración transdérmica pueden incluir, tales como, por ejemplo, parches.

- 5 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención como ingrediente activo pueden tomar la forma de comprimidos, cápsulas, polvos, suspensiones, disoluciones, emulsiones, así como ungüentos y cremas, y se pueden usar inyección parenteral (intravenosa, intradérmica, intramuscular, intratecal, etc.), infiltración, aplicación tópica, inyección central en la médula espinal, administración oral, rectal, intravaginal e intranasal o para aplicación local. Tales composiciones se pueden preparar combinando el(los) ingrediente(s) activo(s) con excipientes farmacéuticamente aceptables normalmente usados para este propósito. Dichos excipientes pueden comprender disolventes acuosos y no acuosos, estabilizantes, agentes de suspensión, agentes dispersantes, humectantes y similares, y serán conocidos por la persona experta en el campo farmacéutico. La composición puede contener adicionalmente aditivos igualmente apropiados tales como, por ejemplo, propilenglicoles y, si es necesario, colorantes, fragancias y similares.
- 10
- 15 Las composiciones farmacéuticas contendrán preferentemente por lo menos alrededor de 0,1% en peso del ingrediente activo. La concentración real dependerá del sujeto humano y de la ruta de administración elegida. En general, esta concentración estará entre alrededor de 0,1 y alrededor de 100% para las aplicaciones e indicaciones anteriores. La dosis del ingrediente activo a administrar puede variar aún más entre alrededor de 1 microgramo y alrededor de 100 miligramos por kilogramo de peso corporal por día, preferentemente entre alrededor de 1
- 20 microgramo y 50 miligramos por kilogramo de peso corporal por día, y lo más preferentemente entre alrededor de 1 microgramo y 20 miligramos por kilogramo de peso corporal por día.

La dosis deseada se presenta preferentemente en forma de una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más sub-dosis que se administran a intervalos apropiados por día. La dosis o sub-dosis se pueden administrar en forma de unidades de dosificación que contienen, por ejemplo, de 0,5 a 1.500 miligramos, preferentemente de 0,5 a 200 miligramos y lo más preferentemente de 0,5 a 40 miligramos de constituyente activo por unidad de dosificación, y si el estado del paciente lo requiere la dosis se puede, a modo de alternativa, administrar en forma de una infusión continua.

25

EJEMPLOS

Tal como se usa aquí, y a menos que se indique lo contrario, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados: Me se refiere a metilo (CH₃-), Et se refiere a etilo (CH₃CH₂-), i-Pr se refiere a isopropilo ((CH₃)₂CH₂-), t-Bu o terc-butilo se refiere a butilo terciario ((CH₃)₃CH-), Ph se refiere a fenilo, Bn se refiere a bencilo (PhCH₂-), Bz se refiere a benzoilo (PhCO-), MOM se refiere a metoximetilo, Ac se refiere a acetilo, TMS se refiere a trimetilsililo, TBS se refiere a terc-butildimetilsililo, Ms se refiere a metanosulfonilo (CH₃SO₂-), Ts se refiere a p-toluenosulfonilo (p-CH₃PhSO₂-), Tf se refiere a trifluorometanosulfonilo (CF₃SO₂-), TfO se refiere a trifluorometanosulfonato (CF₃SO₃-), D₂O se refiere a óxido de deuterio, DMF se refiere a N,N-dimetilformamida, DCM se refiere a diclorometano (CH₂Cl₂), THF se refiere a tetrahidrofurano, EtOAc se refiere a acetato de etilo, Et₂O se refiere a éter dietílico, MeCN se refiere a acetonitrilo (CH₃CN), NMP se refiere a 1-N-metil-2-pirrolidiona, DMA se refiere a N,N-dimetilacetamida, DMSO se refiere a dimetilsulfóxido, DCC se refiere a 1,3-diciclohexildicarbodiimida, EDCI se refiere a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Boc se refiere a terc-butilcarbonilo, Fmoc se refiere a 9-fluorenilmetoxycarbonilo, TBAF se refiere a fluoruro de tetrabutilamonio, TBAI se refiere a yoduro de tetrabutilamonio, TMEDA se refiere a N,N,N,N-tetrametiletilendiamina, peryodinano de Dess-Martin o reactivo de Dess Martin se refiere a 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona, DMAP se refiere a 4-N,N-dimetilaminopiridina, (i-Pr)₂NEt o DIEA o base de Hunig se refiere a N,N-dietilisopropilamina, DBU se refiere a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, (DHQ)2AQN se refiere a diéter de dihidroquinina antraquinona-1,4-diilo, (DHQ)2PHAL se refiere a diéter de dihidroquinina ftalazina-1,4-diilo, (DHQ)2PYR se refiere a diéter de dihidroquinina 2,5-difenil-4,6-pirimidinodiilo, (DHQD)2AQN se refiere a diéter de dihidroquinidina antraquinona-1,4-diilo, (DHQD)2PHAL se refiere a diéter de dihidroquinidina ftalazina-1,4-diilo, (DHQD)2PYR se refiere a diéter de dihidroquinidina 2,5-difenil-4,6-pirimidinodiilo, LDA se refiere a diisopropilamida de litio, LiTMP se refiere a 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamida de litio, n-BuLi se refiere a n-butililitio, t-BuLi se refiere a terc-butililitio, IBA se refiere a 1-óxido de 1-hidroxi-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona, OsO₄ se refiere a tetróxido de osmio, m-CPBA se refiere a ácido meta-cloroperbenzoico, DMD se refiere a dimetildioxirano, PDC se refiere a dicromato de piridinio, NMO se refiere a N-óxido de N-metilmorfolina, NaHMDS se refiere a hexametildisilazida de sodio, LiHMDS se refiere a hexametildisilazida de litio, HMPA se refiere a hexametilfosforamida, TMSCl se refiere a cloruro de trimetilsililo, TMSCN se refiere a cianuro de trimetilsililo, TBSCl se refiere a cloruro de terc-butildimetilsililo, TFA se refiere a ácido trifluoroacético, TFAA se refiere a anhídrido trifluoroacético, AcOH se refiere a ácido acético, Ac₂O se refiere a anhídrido acético, AcCl se refiere a cloruro de acetilo, TsOH se refiere a ácido p-toluenosulfónico, TsCl se refiere a cloruro de p-toluenosulfonilo, MBHA se refiere a 4-metilbenzhidrilamina, BHA se refiere a benzhidrilamina, ZnCl₂ se refiere a dicloruro de zinc (II), BF₃ se refiere a trifluoruro de boro, Y(OTf)₂ se refiere a trifluorometanosulfonato de itrio (III), Cu(BF₄)₂ se refiere a tetrafluoroborato de cobre (II), LAH se refiere a hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), LAD se refiere a deuteruro de litio y aluminio, NaHCO₃ se refiere a bicarbonato de sodio, K₂CO₃ se refiere a carbonato de potasio, NaOH se refiere a hidróxido de sodio, KOH se refiere al hidróxido de potasio, LiOH se refiere a hidróxido de litio, HCl se refiere a ácido clorhídrico,

30

35

40

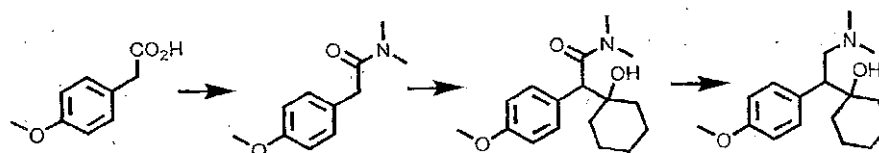
45

50

55

60

- H₂SO₄ se refiere a ácido sulfúrico, MgSO₄ se refiere a sulfato de magnesio, y Na₂SO₄ se refiere a sulfato de sodio. ¹H RMN se refiere a resonancia magnética nuclear del protón, ¹³C RMN se refiere a resonancia magnética nuclear de carbono-13, NOE se refiere a efecto overhauser nuclear, NOESY se refiere a espectroscopía overhauser nuclear y de intercambio, COSY se refiere a espectroscopía de correlación homonuclear, HMQC se refiere a coherencia cuántica múltiple heteronuclear detectada en el protón, HMBC se refiere a conectividad de enlaces múltiples heteronucleares, s se refiere a singlete, br s se refiere a singlete ancho, d se refiere a doblete, br d se refiere a doblete ancho, t se refiere a triplete, q se refiere a cuadruplete, dd se refiere a doblete doble, m se refiere a multiplete, ppm se refiere a partes por millón, IR se refiere a espectrometría de infrarrojos, MS se refiere a espectrometría de masas, HRMS se refiere a espectrometría de masas de alta resolución, EI se refiere a impacto de electrones, FAB se refiere a bombardeo con átomos rápidos, CI se refiere a ionización química, HPLC se refiere a cromatografía de líquidos de alto rendimiento, TLC se refiere a cromatografía de capa fina, R_f se refiere al factor de retención, R_t se refiere al tiempo de retención, GC se refiere a cromatografía de gases, min es minuto, h es hora, r_t o RT es temperatura ambiente, g es gramos, mg es miligramos, kg kilogramos, l es litros, ml es mililitros, mol es moles y mmol es milimoles.
- Para todos de los siguientes ejemplos, se pueden usar métodos de preparación y purificación estándar y serán obvios para los expertos en la técnica. Las metodologías sintéticas que componen la invención se muestran en el Esquema 1. Este esquema es sólo una de muchas rutas preparativas de la bibliografía disponibles y se desea que ejemplifique la química aplicable mediante el uso de ejemplos específicos y no es indicativo del alcance de la invención.

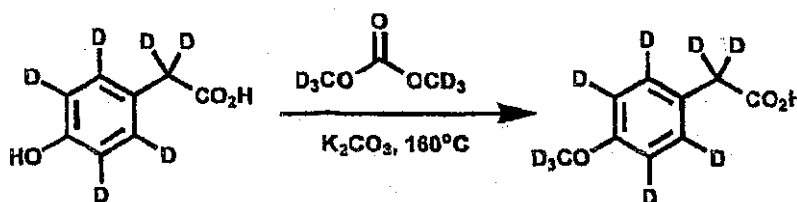


Esquema 1

EJEMPLOS

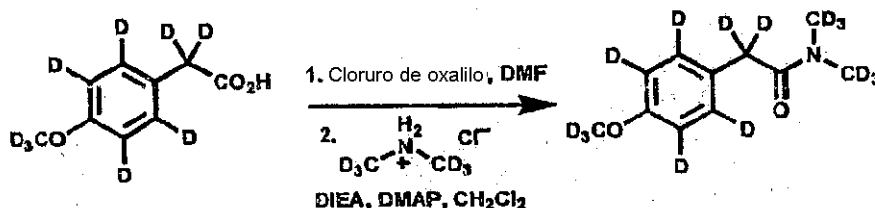
Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran los métodos preferidos de los inventores para llevar a cabo el procedimiento de la invención.

Ejemplo 1 – Ácido d₉-2-(4-metoxifenil)-acético



Se puede preparar ácido d₉-(4-metoxifenil)-acético según conocidos procedimientos de la bibliografía Ouk et al., Green Chemistry, 2002, 4(5), 431-435 haciendo reaccionar ácido d₆-(4-hidroxifenil)-acético (1 equiv, Cambridge Isotopes Laboratories), K₂CO₃ (0,04 equiv) y éster dimetilico del ácido d₆-carbónico (1,25 equiv, Cambridge Isotopes Laboratories) a 160°C hasta su finalización.

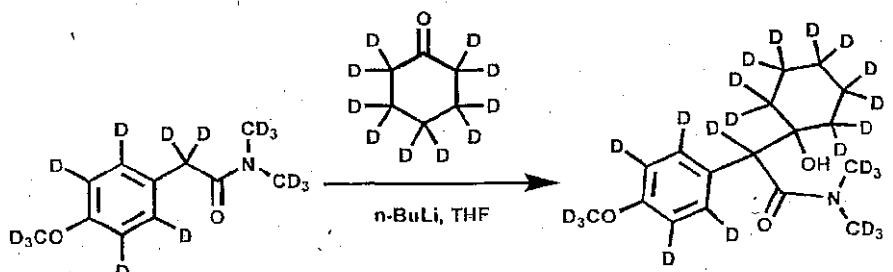
Ejemplo 2 – d₁₅-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida



Se prepara el compuesto del título según el procedimiento descrito en Yardley et al., Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905. Una disolución de ácido d₉-(4-metoxifenil)-acético (1 equiv) en cloruro de metileno se trata con cloruro de oxalilo (1,22 equiv) en DMF (cantidad catalítica) y a continuación se agita a temperatura ambiente

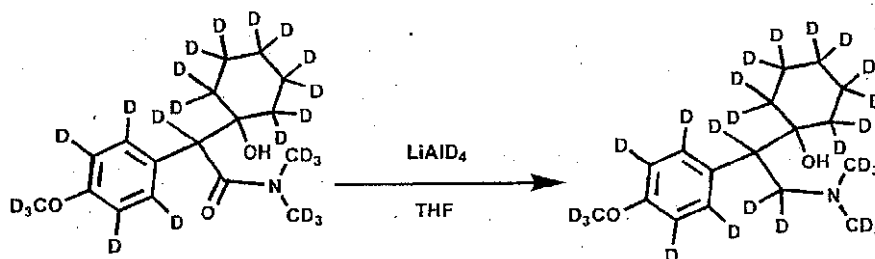
hasta que todo el ácido se convierte en el cloruro de ácido. El disolvente se retira a continuación a presión reducida y el residuo se recoge en cloruro de metileno y se trata con hidrocioruro de d6-dimetilamina (1 equiv, Cambridge Isotopes Laboratories), etildisopropilamina (2,1 equiv), y DMAP (0,2 equiv). La mezcla se agita durante la noche, el disolvente se retira a presión reducida y el residuo en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

5 Ejemplo 3 - d24-2-(1-hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida



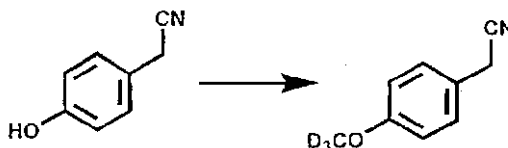
El compuesto del título se prepara según el procedimiento descrito en Yardley et al., Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905. Una disolución de d15-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida (1 equiv) en THF se trata con n-butillitio (1 equiv) a 78°C. La mezcla se agita durante 90 minutos a -78°C; se añade una disolución en THF de d10-ciclohexanona (1,2 equiv, Sigma-Aldrich), y la agitación se mantiene hasta la terminación. La reacción se enfría por la adición de D2O (2 equiv), la mezcla se calienta a temperatura ambiente y el disolvente se retira a presión reducida y el residuo en bruto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

Ejemplo 4 - d26-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



El compuesto del título se prepara según el procedimiento descrito en Yardley et al., Journal of Medicinal Chemistry 1,990, 33(10), 2899-2905. d24-2-(1-Hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-acetamida (1 equiv) en THF se añade gota a gota a una mezcla de deuterio de litio y aluminio (1,6 equiv) a 0°C y se agita hasta su finalización. La reacción se enfría con D2O, y se trata en condiciones estándar conocidas por un experto en la técnica. La mezcla se filtra y el precipitado se lava varias veces con THF. Los filtrados combinados se evaporan, y el residuo se recrystaliza en un disolvente adecuado.

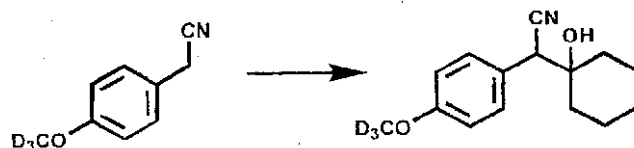
Ejemplo 5 - d3-(4-Metoxifenil)-acetonitrilo



Se añadió d3-yodometano (8,70 g, 60 mmol) a una disolución agitada de (4-hidroxifenil)acetonitrilo (4,50 g, 30 mmol) en acetona (30 ml) que contiene carbonato de potasio (6,21 g, 45 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, y se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía flash usando hexanos-acetato de etilo para dar el producto deseado, d3-(4-metoxifenil)-acetonitrilo, en forma de un aceite de color amarillo claro.

Rendimiento: 3,99 g (89%). 1H-RMN (CDCl3) δ ppm: 3,67 (s, 2H), 6,88 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,22 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

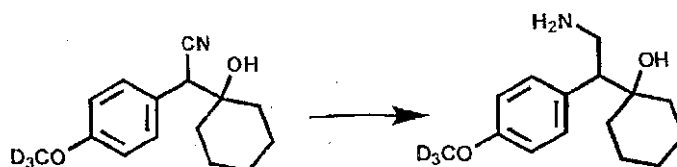
Ejemplo 5 - d3-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo



5 Hidrogenosulfato de tetra-n-butiloamónio (0,10 g, 0,29 mmol) y NaOH 2 N (1,2 ml) se añadieron secuencialmente a d3-(4-metoxifenil)-acetonitrilo vigorosamente agitado (0,85 g, 5,66 mmol) a 0°C, y la agitación se mantuvo durante 30 minutos. Se añadió ciclohexanona (0,67 g, 6,8 mmol) a esta mezcla a 0-5°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se continuó la agitación vigorosa durante 1 hora adicional. El precipitado blanco se filtró y se lavó con agua y hexanos para proporcionar el producto deseado, d3-(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo, en forma de un sólido blanco.

10 Rendimiento: 1,28 g (91%). 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,80 (m, 10H), 3,73 (s, 1H), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Hz).

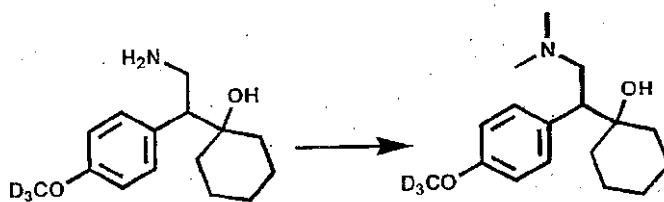
Ejemplo 6 - d3-1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



15 d3-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo (400,0 mg, 1,61 mmol) se redujo en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador de Ni Raney (eluyente: amoníaco 2,0M en metanol, caudal: 1 ml/min, temperatura 80°C, presión: 80 bar) para dar el producto deseado, d3-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol, en forma de un aceite incoloro transparente.

Rendimiento: 280 mg (69%). 1H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,80 (m, 10H), 2,59 (s, 2H), 2,68 (t, 1H, 6,9 Hz), 3,21 (m, 2H), 6,83 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9,0 Hz).

20 Ejemplo 7 - d3-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d3-venlafaxina)

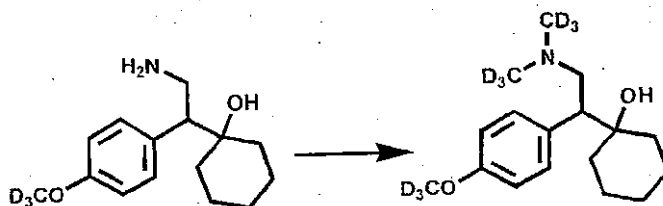


25 d3-1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)etil]-ciclohexanol (207 mg, 0,82 mmol), formaldehído acuoso al 37% (0,3 ml), ácido fórmico (0,3 ml) y agua (2 ml) se agitaron a 80-90°C durante 12 horas, se concentró a vacío hasta un volumen de 1,5 ml, se hizo básica por la adición gota a gota de hidróxido de sodio acuoso al 20%, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (hidróxido de etilo-metanol-acetato de amonio) para dar el producto deseado, d3-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol.

Rendimiento: 24,4 mg (11%). 1H-RMN (metanol-d₄) δ ppm: 0,84-1,54 (m, 10 H), 2,42 (s, 6H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,18 (d, 2H).

30

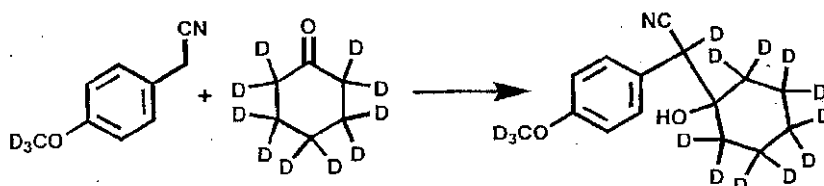
Ejemplo 8 - d9-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d9-venlafaxina)



5 Una disolución de d3-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (0,126 g, 0,5 mmol), ácido d2-fórmico (0,3 ml), y d2-formadehído (20% en peso en D2O, 0,25 ml) en D2O (1,5 ml) se calentó a 100°C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (5 ml), se neutralizó con amoníaco acuoso al 35%, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir un residuo en bruto que se purificó por cromatografía flash (acetato de etilo-metanol-NH4OH) para dar el producto deseado, d9-1-[2-metilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, en forma de un semisólido
10 amarillo claro.

Rendimiento: 0,024 g (20%). 1H-RMN (CDCl3) δ ppm: 0,78-1,80 (m, 10H), 2,33 (dd, 1H, J = 12,0, 3,3 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 12,0, 3,3 Hz), 3,31 (t, 1H, J = 12,0 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,17 (d, 2H, J = 9,0 Hz). MS (m/z): 287 (M + 1).

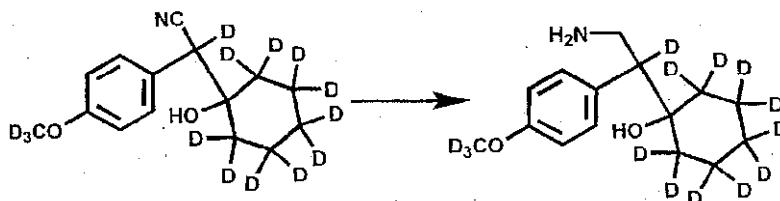
Ejemplo 9 - d14-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo



15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 5, substituyendo ciclohexanona por d10-ciclohexanona (Sigma-Aldrich) y NaOH 2N en agua por NaOD 2N en D2O. El producto final se purificó por recristalización en acetato de etilo-hexanos.

Rendimiento (60%). 1H-RMN (CDCl3) δ ppm: 1,60 (s, 1H), 6,90 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

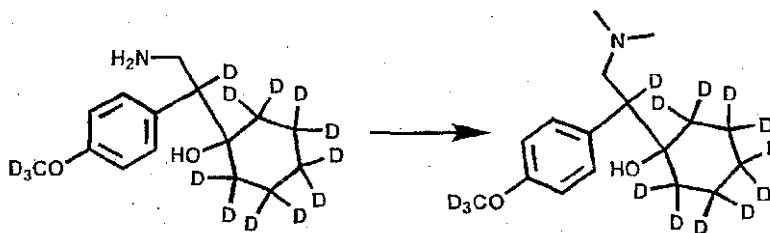
20 Ejemplo 10 - d14-1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol



25 d14-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)-acetonitrilo (570,0 mg, 2,21 mmol) se redujo en un reactor de hidrogenación de flujo continuo H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador de Ni Raney (eluyente: amoníaco 2,0 M en metanol, caudal 1 ml/min, temperatura: 80°C, presión: 80 bar) para dar el producto deseado, d14-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, en forma de un aceite incoloro transparente.

Rendimiento: 530 mg (92%). 1H-RMN (CDCl3) δ ppm: 2,62 (br s, 3H), 3,21 (dd, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,17 (d, 2H).

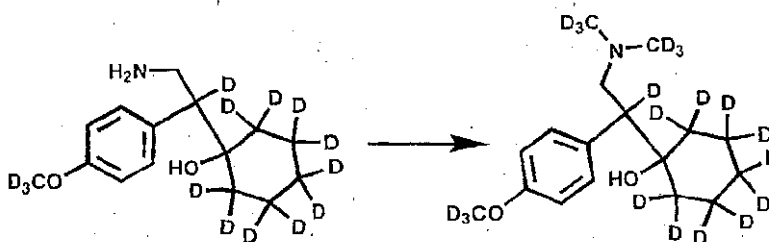
Ejemplo 11 - d14-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d14-venlafaxina)



5 Una disolución de d14-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (257,0 mg, 0,98 mmol), ácido fórmico (0,334 ml), y formaldehído (37% en agua, 0,146 ml) en agua (2,32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió formaldehído (37% en agua, 0,146 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 17 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con acetato de etilo, se hizo básica con hidróxido de sodio acuoso al 20% y se extrajo con acetato de etilo. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtró y se concentró a vacío para dar un residuo en bruto que se purificó por cromatografía en columna (hidróxido de etilo-metanol-acetato de amonio) para dar el producto deseado, d14-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol, en forma de un aceite incoloro transparente.

Rendimiento: 154,4 mg (54%), ¹H-RMN (metanol-d₄) δ ppm: 2,25 (s, 6H), 2,55 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

Ejemplo 12 - d20-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)-etil]-ciclohexanol (d20-venlafaxina)



15 El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 8.
Rendimiento (31%). ¹H-RMN (CDCl₃) δ ppm: 2,33 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 3,30 (d, 1H, J = 12,6 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz). MS (m / z): 298 (M+1).

Ejemplo 13 - Ensayo de estabilidad microsomal de hígado in vitro

20 Se realizaron ensayos de estabilidad microsomal de hígado a 1 mg por ml de proteína de microsoma de hígado con un sistema de generación de NADPH en 2% NaHCO₃ (NADPH 2,2 mM, glucosa-6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y MgCl₂ 3,3 mM). Los compuestos de ensayo se prepararon en forma de disoluciones al 20% de acetonitrilo-agua y se añadieron a la mezcla de ensayo (concentración de ensayo final 5 microgramos por ml) y se incubaron a 37°C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo era <1%. Se tomaron alícuotas (50 l) a los tiempos 0, 15, 30, 45, y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo (200 μl) enfriado con hielo para detener las reacciones. Las muestras se centrifugaron a 12.000 rpm durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos de microcentrífuga y se almacenaron para análisis por LC/MS/MS de la semivida de degradación de los compuestos de ensayo. De este modo, se ha encontrado que los compuestos de la invención según la presente invención que se han ensayado en este ensayo mostraron un incremento del 10% o más de la semivida de degradación, en comparación con el fármaco no isotópicamente enriquecido. La semivida de degradación de d3-venlafaxina, d9-venlafaxina, d14-venlafaxina, y d20-venlafaxina se incrementó en 50-300% en comparación con la venlafaxina no isotópicamente enriquecida.

Ejemplo 14 - Metabolismo In vitro usando enzimas citocromo P450 humano

35 Las enzimas citocromo P450 se expresan a partir del correspondiente cDNA humano usando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciences). Una mezcla de reacción de 0,25 ml que contiene 0,8 miligramos por mililitro de proteína, NADP⁺ 1,3 milimolar, glucosa-6-fosfato 3,3 milimolar, 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cloruro de magnesio 3,3 milimolar y 0,2 milimolar de un compuesto de la invención, el correspondiente compuesto no isotópicamente enriquecido o estándar o de control en fosfato de potasio 100 milimolar (pH 7,4) se incubó a 37°C durante 20 min. Después de la incubación, la reacción se detiene por la adición

de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial, ácido perclórico al 70%, 94% de acetonitrilo/6% de ácido acético glacial) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analiza por HPLC/MS/MS.

Citocromo P450	Estándar
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[13C]-(S)-mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenac
CYP2C19	[13C]-(S)-mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[13C]-Ácido láurico

5 Farmacología

El perfil farmacológico de los compuestos de la invención o de los compuestos o estándares o controles no isotópicamente enriquecidos correspondientes se puede demostrar como sigue. Los compuestos ejemplificados preferidos exhiben un valor de K_i de menos de 1 micromolar, más preferentemente menos de 500 nanomolar en el transportador de serotonina según se determina usando el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) descrito a continuación. Véase el documento WO 2005/060949. Además, los compuestos ejemplificados preferidos inhiben selectivamente el transportador de serotonina con respecto a los transportadores de norepinefrina y dopamina por un factor de por lo menos cinco usando tales SPAs.

10

Ejemplo 15 – Generación de líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humanas.

15

Se usan técnicas de clonación molecular estándar para generar líneas celulares estables que expresan los transportadores de dopamina, norepinefrina y serotonina humana. Se usa la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para aislar y amplificar cada uno de los tres cDNAs completos de una librería de cDNA apropiada. Los iniciadores de PCR para los siguientes transportadores de neurotransmisores se diseñan usando datos de secuencias publicados. Los productos de PCR se clonan en un vector de expresión de mamífero, tal como, por ejemplo, pcDNA3.1 (Invitrogen), usando técnicas de ligado estándar, seguido de co-transfección de células HEK293 usando un reactivo de lipofección comercialmente disponible (Lipofectamina™- Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante.

20

Human Dopamine transporter: GenBank M95167. Vandenberg et al, Molecular Brain Research 1992, 15, 161-166.

Human Norepinephrine transporter: GenBank M65105. Pacholczyk et al, Nature 1991, 350, 350-354

25

Human Serotonin transporter: GenBank L05568. Ramamoorthy et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1993, 90, 2542-2546.

Ejemplo 16 – Ensayo de unión SPA in vitro para el transportador de norepinefrina

30

El ensayo se realiza según el procedimiento descrito en Gobel et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 1999, 42(4), 237-244. El compuesto de la invención o los compuestos no isotópicamente enriquecidos correspondientes son inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina; la unión de 3H-nisoxetina a sitios de recaptación de norepinefrina en una línea celular transfectada con DNA que codifica proteína de unión de transportador de norepinefrina humana se ha usado para determinar la afinidad de ligandos en el transportador de norepinefrina.

Preparación de la membrana

35

Las pastas celulares de la producción a gran escala de células HEK-293 que expresan transportadores de

norepinefrina humana clonados se homogeneizan en 4 volúmenes de Tris-HCl 50 milimolar que contienen NaCl 300 milimolar y KCl 5 milimolar, pH 7,4. El homogeneizado se centrifuga dos veces (40.000 g, 10 minutos, 4°C) con resuspensión del pelet en 4 volúmenes de tampón de Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores después de la primera centrifugación, y 8 volúmenes después de la segunda centrifugación. El homogeneizado suspendido se centrifuga (100 g, 10 minutos, 4°C), el sobrenadante se mantiene y re-centrifuga (40.000 g, 20 minutos, 4°C). El sedimento se resuspende en tampón Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores junto con 10% peso/v de sacarosa y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,1 milimolar. La preparación de membrana se almacena en alícuotas (1,0 mililitros) a -80°C hasta su utilización. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determina usando un kit de reactivo de ensayo de proteínas de ácido bicinconínico (BCA) (disponible de Pierce).

10 Ensayo de unión de [3H]-Nisoxetina

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se acondiciona para contener 50 microlitros de hidrócloruro de [N-metil-3H]-Nisoxetina 2 nanomolar (70-87 Ci/milimol, de NEN Life Science Products), 75 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 300 milimolar y KCl 5 milimolar), 25 microlitros de compuestos de la invención diluidos o los compuestos no isotópicamente enriquecidos correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o desipramina-HCl 10 micromolar (unión no específica), 50 microlitros de partículas de SPA de poli(viniltolueno) revestido con aglutinina de germen de trigo (WGA PVT) (Amersham Biosciences RPNQ0001) (10 miligramos/mililitro), 50 microlitros de membrana (0,2 miligramos de proteína por mililitro). Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de interpolación automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ejemplo 17 - Ensayo de unión SPA in vitro para el transportador de serotonina

El ensayo se realiza según el procedimiento descrito en Ramamoorthy et al., J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466. La capacidad de un compuesto de la invención o del compuesto no isotópicamente enriquecido correspondiente para competir con [3H]-citalopram por sus sitios de unión en membranas que contienen transportador de serotonina humana clonado se ha usado como una medida de la capacidad del compuesto de ensayo para bloquear la captación de serotonina vía su transportador específico.

Preparación de la membrana

La preparación de membrana es esencialmente similar a la de las membranas que contienen el transportador de norepinefrina como se describe anteriormente. La preparación de membrana se almacena en partes alícuotas (1 mililitro) a -70°C hasta que se requiera. La concentración de proteína de la preparación de membrana se determina usando un kit de reactivo de ensayo de proteína BCA.

Ensayo de unión de [3H]-citalopram

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se acondiciona para contener 50 microlitros de [3H]-citalopram 2 nanomolar (60-86 Ci/milimol, Amersham Biosciences), 75 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 150 milimolar y KCl 5 milimolar), 25 microlitros de compuestos diluidos de la invención o los compuestos no isotópicamente enriquecidos correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o Fluoxetina 100 micromolar (unión no específica), 50 microlitros de partículas de SPA WGA PVT (40 miligramos/mililitro), 50 microlitros de preparación de membrana (0,4 miligramo de proteína por mililitro). Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 10 horas antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de interpolación automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i (nanomolar) para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ejemplo 18 – Ensayo de unión SPA in vitro para el transportador de dopamina

El ensayo se realiza según el procedimiento descrito en Ramamoorthy et al., J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466. La capacidad de un compuesto de ensayo para competir con [3H]-WIN35,428 por sus sitios de unión en membranas celulares humanas que contienen transportador de dopamina humana clonado se ha usado como una medida de la capacidad de tales compuestos de ensayo para bloquear la captación de dopamina vía su transportador específico.

50 Preparación de la membrana

Es esencialmente la misma que para las membranas que contienen el transportador de serotonina humana clonado como se describe anteriormente.

Ensayo de unión de [3H]-WIN35,428

Cada pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos se acondiciona para contener 50 microlitros de [3H]-

- 5 WIN35,428 4 nanomolar (84-87 Ci/milimol, de NEN Life Science Products), 5 microlitros de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 milimolar pH 7,4 que contiene NaCl 150 milimolar y KCl 5 milimolar), 25 microlitros de compuestos de la invención diluidos o los compuestos no isotópicamente enriquecidos correspondientes, tampón de ensayo (unión total) o Nomifensina 100 micromolar (unión no específica), 50 microlitros de partículas de SPA WGA PVT (10 miligramos/mililitro), 50 microlitros de preparación de membrana (0,2 miligramos de proteína por mililitro). Las placas de microtitulación se incuban a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de la lectura en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizan usando un programa de ajuste de interpolación automático (Multicalc, Packard, Milton Keynes, UK) para proporcionar valores de K_i para cada uno de los compuestos de ensayo.

Ejemplo 19 - Ensayo in vivo para desesperación conductual en ratas

- 10 El ensayo se realizó según el procedimiento descrito en Porsolt et al., *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977, 229(2), 327-336, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Después de la administración intraperitoneal de compuesto de ensayo en ratas, los animales se ponen en un cilindro que contiene agua durante 6 minutos. Se mide el tiempo de inmovilidad durante los últimos 4 minutos. Menor tiempo de inmovilidad es indicativo de mayor eficacia.
- 15 Aunque la invención se ha descrito con referencia a los ejemplos anteriores, se entenderá que están incluidas modificaciones y variaciones dentro del espíritu y alcance de la invención. Por consiguiente, la invención sólo está limitada por las siguientes reivindicaciones.

Documentos de patente

US 4,069,346 February 14, 1977 McCarty

US 5,386,032 January 31, 1995 Brandstrom

EP0654264 May 24, 1995 Thor

5 US 5,846,514 December 8, 1998 Foster

US 6,221,335 April 24, 2001 Foster

US 6,333,342 December 25, 2001 Foster

US 6,334,997 January 1, 2002 Foster

US 6,342,507 January 29, 2002 Foster

10 US 6,476,058 November 5, 2002 Foster

US 6,503,921 January 7, 2003 Naicker

US 6,605,593 August 12, 2003 Naicker

US 6,613,739 September 2, 2003 Naicker

US 6,710,053 March 23, 2004 Naicker

15 US 6,818,200 November 16, 2004 Foster

US 6,884,429 April 26, 2005 Koziak

Otras Referencias

Altermatt, Cancer 1988, 62(3), 462-466, "Heavy water delays growth of human carcinoma in nude-mice".

20 Altermatt, International Journal of Cancer 1990, 45(3), 475-480, "Heavy-Water Enhances the Antineoplastic Effect of 5-Fluoro-Uracil and Bleomycin in Nude Mice Bearing Human Carcinoma".

Baldwin, International Journal of Neuropsychopharmacology 2005, 8(2), 293-302, "Evidence-based pharmacotherapy of Generalized Anxiety Disorder".

Baselt, Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man, 2004, 7th Edition.

25 Bassapa et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 2004, 14, 3279-3281, "Simple and efficient method for the synthesis of 1-[2-dimethylamino-1(4-methoxy-phenyl)-ethyl]-cyclohexanol hydrochloride: (\pm) venlafaxine racemic mixtures".

Browne, Synthesis and Applications of isotopically Labeled Compounds, Proceedings of the International Symposium, 7th, Dresden, Germany, Jun. 18-22, 2000, 519-532, "Stable Isotopes in Pharmaceutical Research and Development".

30 Browne, Pharmacochemistry Library, 1997, 26, "Stable Isotopes in Pharmaceutical Research".

Browne, Pharmacochemistry Library, 1997, 26, 13-18, "Isotope effect: implications for pharmaceutical investigations".

Browne, Clinical Pharmacology & Therapeutics, 1981, 29(4), 511-15, "Kinetic equivalence of stable-isotope-labeled and unlabeled phenytoin".

35 Browne, Journal of Clinical Pharmacology 1982, 22(7), 309-15, "Pharmacokinetic Equivalence of Stable-Isotope-Labeled and Unlabeled Drugs. Phenobarbital in Man".

Browne, Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp. 1983, Meeting Date 1982, 343-8, "Applications of Stable Isotope Tracer Methods to Human Drug Interaction Studies".

Browne, Therapeutic Drug Monitoring 1984, 6(1), 3-9, "Applications of Stable Isotope Methods to Studying the Clinical Pharmacology of Antiepileptic Drugs in Newborns, Infants, Children, and Adolescents".

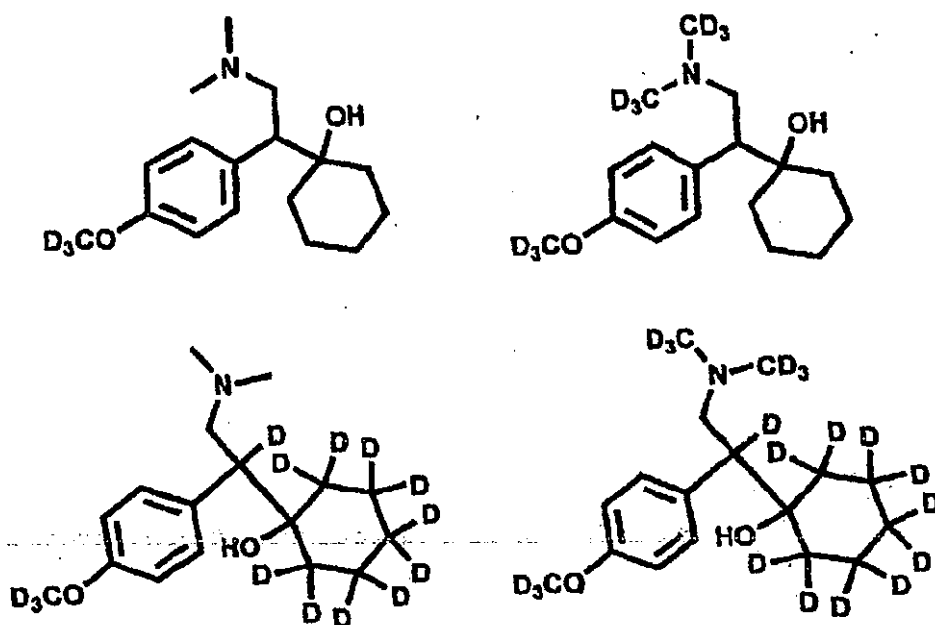
40 Chavan et al, Tetrahedron Letters 2004, 45, 7291-7295, "An efficient and green protocol for the preparation of cycloalkanols: a practical synthesis of venlafaxine".

- Davies et al, *Journal of the Chemical Society, Abstracts* 1945, 352-354, "Novel Pyrimidine Synthesis. II. 4-Amino-5-arylpyrimidines".
- 5 Ding et al *Journal of Neurochemistry* 1995, 65(2), 682-690, "Mechanistic Positron Emission Tomography Studies of 6-[18F]Fluorodopamine in Living Baboon Heart: Selective Imaging and Control of Radiotracer Metabolism Using the Deuterium Isotope Effect".
- Foster, *Trends in Pharmacological Sciences* 1984, 5(12), 524-527, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism".
- Garland, *Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2nd, 1986, Meeting Date 1985*, 283-284, "The Use of Deuterated Analogs of Drugs as Medicinal Agents: Introduction and Report of Discussion".
- 10 Gobel et al, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 1999, 42(4), 237-244, "Development of Scintillation-Proximity Assays for Alpha Adrenoceptors".
- Goeringer, *Journal of Forensic Sciences* 2000, 45(3), 633-648, "Postmortem Forensic Toxicology of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: a Review of Pharmacology and Report of 168 Cases".
- 15 Katzman, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2005, 5(1), 129-139, "Pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder: A family practitioner's guide to management of the disease".
- Kaufman, *Phys. Rev.* 1954, 93, 1337-1344, "The Natural Distribution of Tritium".
- Ko et al *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000, 49(4), 343-351, "In Vitro Inhibition of the Cytochrome P450 (CYP450) System by the Antiplatelet Drug Ticlopidine: Potent Effect on CYP2C19 and CYP2D6".
- 20 Kritchevsky, *Annals of the New York Academy of Science* 1960, vol. 84, article 16, "Deuterium Isotope Effects in Chemistry and Biology".
- Kushner, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 77, 79-88, "Pharmacological Uses and Perspectives of Heavy Water and Deuterated Compounds".
- Lamprecht, *European Journal of Cell Biology* 1990, 51(2), 303-312, "Mitosis Arrested By Deuterium Oxide—Light Microscopic, Immunofluorescence and Ultrastructural Characterization".
- 25 Lessard et al, *Pharmacogenetics* 1999, 9(4), 435-443, "Influence of CYP2D6 activity on the disposition and cardiovascular toxicity of the antidepressant agent venlafaxine in humans".
- Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4337, "The influence of Tunneling on the Relation Between Tritium and Deuterium Isotope Effects. The Exchange of 2-Nitropropane-2-T".
- 30 Li et al *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19(14), 1943-1950, "Simultaneously Quantifying Parent Drugs and Screening for Metabolites in Plasma Pharmacokinetic Samples Using Selected Reaction Monitoring Information-Dependent Acquisition on a Qtrap Instrument".
- March, *Advanced Organic Chemistry* 1992, 4th edition, 226-230.
- Morton et al, *Annals of Pharmacotherapy* 1995, 29(4), 387-395, "Venlafaxine: a structurally unique and novel antidepressant".
- 35 Ouk et al *Green Chemistry*, 2002, 4(5), 431-435, "Dimethyl carbonate and phenols to alkyl aryl ethers via clean synthesis".
- Pacher, *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11(7), 925-943, "Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel?".
- 40 Pacher et al, *Current Pharmaceutical Design* 2004, 10(20), 2463-2475, "Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: New drugs, old concerns?".
- Pacholczyk et al, *Nature* 1991, 350, 350-354, "Expression Cloning of a Cocaine- and Antidepressant-Sensitive Human Noradrenaline Transporter".
- Phelps et al, *Annals of Pharmacotherapy* 2005, 39(1), 136-140, "The role of venlafaxine in the treatment of obsessive-compulsive disorder".
- 45 Physicians Desk Reference, 2003.
- Porsolt et al, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977, 229(2), 327-336, "Behavioral

- Despair in Mice: a Primary Screening Test for Antidepressants”.
- Pohl, Drug Metabolism Reviews 1985 (Volume Date 1984), 15(7), 1335-1351, “Determination of Toxic Pathways of Metabolism by Deuterium Substitution”.
- 5 Preskorn et al, Handbook of Experimental Pharmacology. Antidepressants: Past, Present and Future, 2004, Volume 157.
- Raggi, Current Topics in Medicinal Chemistry 2003, 3, 203-220, “New Trends in the Treatment of Depression: Pharmacological Profile of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors”.
- Ramamoorthy et al, J. Biol. Chem. 1998, 273(4), 2458-2466, “Phosphorylation and Regulation of Antidepressant-Sensitive Serotonin Transporters”.
- 10 Ramamoorthy et al, Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 1993, 90, 2542-2546 “Antidepressant- and Cocaine-Sensitive Human Serotonin Transporter: Molecular Cloning, Expression, and Chromosomal Localization”.
- Reis et al, Therapeutic Drug Monitoring 2002, 24, 545-553, “Therapeutic Drug Monitoring of Racemic Venlafaxine and Its Main Metabolites in an Everyday Clinical Setting”.
- 15 Roecker, J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 746, “Hydride Transfer in the Oxidation of Alcohols by [(bpy)₂(py)Ru(O)]²⁺. A kH/kD Kinetic Isotope Effect of 50”.
- Schroeter, European Journal of Cell Biology 1992, 58(2), 365-370, “Deuterium Oxide Arrests the Cell-Cycle of PTK2 Cells During Interphase”.
- Sicat et al, Pharmacotherapy 2004, 24(1), 79-93, “Nonhormonal alternatives for the treatment of hot flashes”.
- 20 Silverstone, Journal of Clinical Psychiatry 2004, 65(Suppl. 17), 19-28, “Qualitative Review of SNRIs in Anxiety”.
- Tolonen, European Journal of Pharmaceutical Sciences 2005, 25, 155-162, “A Simple Method for Differentiation of Monoisotopic Drug Metabolites with Hydrogen-Deuterium Exchange Liquid Chromatography/Electrospray Mass Spectrometry”.
- 25 Thomson, International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences, 1963, “Biological Effects of Deuterium”.
- Urey, Phys. Rev. 1932, 39, 164 “A Hydrogen Isotope of Mass 2”.
- Vandenbergh et al, Molecular Brain Research 1992, 15, 161-166, “A Human Dopamine Transporter cDNA Predicts Reduced Glycosylation, Displays a Novel Repetitive Element and Provides Racially-Dimorphic TaqIRFLPs”.
- 30 Yardley et al, Journal of Medicinal Chemistry 1990, 33(10), 2899-2905, “2-Phenyl-2-(1-hydroxycycloalkyl)ethylamine Derivatives: Synthesis and Antidepressant Activity”

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



- 5 o un solo enantiómero, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-), un diastereómero individual, una mezcla de diastereómeros, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en el que el enriquecimiento en deuterio en los compuestos es por lo menos 1%.
2. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la reivindicación 1, o un solo enantiómero de un compuesto según la reivindicación 1, una mezcla del enantiómero (+) y del enantiómero (-) de un compuesto según la reivindicación 1, un diastereómero individual de un compuesto según la reivindicación 1, una mezcla de diastereómeros de un compuesto según la reivindicación 1, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.
3. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en el que la mezcla es de 90% o más en peso del enantiómero (-) y 10% o menos en peso del enantiómero (+).
- 15 4. El compuesto o la composición farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, en el que la mezcla es de 90% o más en peso del enantiómero (+) y 10% o menos en peso del enantiómero (-).
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicha composición es apropiada para administración oral, parenteral, o infusión intravenosa.
- 20 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que dicha administración oral comprende administrar un comprimido o una cápsula.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, en la que dicho compuesto de la reivindicación 1 se administra en una dosis de 0,5 miligramos a 400 miligramos totales diariamente.
8. El compuesto de la reivindicación 1 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 para su uso para tratar un mamífero que padece una enfermedad o estado que implica la recaptación de monoamina o un trastorno relacionado con el receptor de monoamina.
- 25 9. El compuesto o composición farmacéutica de la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad o estado de monoamina se selecciona del grupo que consiste en un trastorno psicotrópico, un trastorno de ansiedad, un trastorno de ansiedad generalizada, depresión, un trastorno de estrés postraumático, un trastorno obsesivo compulsivo, un trastorno de pánico, un sofoco, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor neuropático, retinopatía diabética dolorosa, depresión bipolar, apnea del sueño obstructiva, trastornos psiquiátricos, trastorno disfórico premenstrual, fobia social, trastorno de ansiedad social, incontinencia urinaria, anorexia, bulimia nerviosa, obesidad, isquemia, lesión en la cabeza, exceso de calcio en células cerebrales,
- 30

dependencia de fármacos y/o eyaculación precoz.

10. El compuesto de la composición farmacéutica de la reivindicación 8 o 9, en el que el compuesto de Fórmula I afecta a:

5 la variación disminuida entre individuos de los niveles en plasma de dicho compuesto o uno de sus metabolitos en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

los niveles medios en plasma incrementados de dicho compuesto por su unidad de dosificación en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

los niveles medios en plasma disminuidos de por lo menos un metabolito de dicho compuesto por su unidad de dosificación en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

10 una inhibición disminuida de por lo menos una isoforma de citocromo P450 en sujetos mamíferos por su unidad de dosificación en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido;

un metabolismo disminuido por lo menos por una isoforma de citocromo P450 polimórficamente expresada en sujetos mamíferos por su unidad de dosificación en comparación con el compuesto isotópicamente enriquecido.

15 11. El compuesto o composición farmacéutica de la reivindicación 10, en el que el compuesto de Fórmula I afecta a un metabolismo disminuido por lo menos por una isoforma de citocromo P450 polimórficamente expresada seleccionada del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 o el compuesto de Fórmula I afecta a una inhibición disminuida de por lo menos una isoforma de citocromo P450 seleccionada del grupo que consiste en 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.

25 12. El compuesto o composición de la reivindicación 8, en el que el compuesto de Fórmula I consigue un efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho mamífero por su unidad de dosificación en comparación con el compuesto no isotópicamente enriquecido.

13. El compuesto o composición de la reivindicación 12, en el que dicho efecto clínico mejorado comprende un efecto clínico seleccionado del grupo que consiste en velocidad de curación acelerada, velocidad de alivio de los síntomas acelerada, mejorado cumplimiento del paciente, y reducida sintomatología de retirada del abuso de sustancias durante el tratamiento.

30 14. El compuesto de la reivindicación 1 o una composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5 para su uso para tratar un mamífero de una adicción a fármacos que comprende co-administrar dicho compuesto o composición y un segundo componente, en el que dicho segundo componente comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista opiode, que se puede seleccionar del grupo que consiste en nalmefeno, naltrexona, y naloxona.

35 15. El compuesto o composición de la reivindicación 14, en el que dicha adicción a fármacos se selecciona del grupo que consiste en adicción al tabaco, adicción al alcohol, adicción a la marihuana, y adicción a la cocaína.

16. El compuesto o composición de la reivindicación 14 o 15, en el que dicho primer componente se administra:

tras la administración de dicho segundo componente;

substantialmente simultáneamente con el segundo componente; o

40 antes de dicho segundo componente.

17. El compuesto o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, en el que dicho compuesto o composición consigue un efecto clínico mejorado para el tratamiento de una adicción a los fármacos, en comparación con su análogo no isotópicamente enriquecido.

45 18. El compuesto o composición de la reivindicación 17, en el que dicho efecto clínico mejorado comprende un efecto seleccionado del grupo que consiste en velocidad de curación acelerada, velocidad de alivio de los síntomas acelerada, mejorado cumplimiento del paciente, y reducida sintomatología de retirada del abuso de sustancias durante el tratamiento.