

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 289**

51 Int. Cl.:

C07D 455/06 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/14 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.09.2009 E 15185548 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.11.2017 EP 3061760**

54 Título: **Derivados deuterados de benzoquinolina como inhibidores del transportador de monoamina vesicular 2**

30 Prioridad:

18.09.2008 US 97896 P

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

01.02.2018

73 Titular/es:

**AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
3333 N. Torrey Pines Ct. Suite 400
La Jolla, CA 92037, US**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

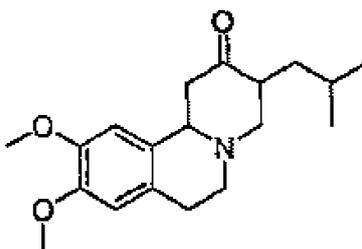
ES 2 652 289 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados deuterados de benzoquinolina como inhibidores del transportador de monoamina vesicular 2

- 5 En el presente documento se describen nuevos compuestos de benzoquinolina, composiciones farmacéuticas fabricadas a partir de los mismos, y también se proporcionan métodos para inhibir la actividad del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2) en un sujeto, para el tratamiento de trastornos de movimientos hiperkinéticos crónicos.
- 10 La Tetrabenazina (Nitoman, Xenazina, Ro 1-9569), 1,3,4,6,7,11b-Hexahidro-9,10-dimetoxi-3-(2-metilpropil)-2H-benzo[a]quinolina, es un inhibidor del transportador de monoamina vesicular 2 (VMAT2). La tetrabenazina se prescribe habitualmente para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (Savani et al., *Neurology* 2007, 68(10), 797; y Kenney et al., *Expert Review of Neurotherapeutics* 2006, 6(1), 7-17).



Tetrabenazina

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

- 25 Efecto isótopo cinético de deuterio

30 Con el fin de eliminar sustancias exógenas, tales como agentes terapéuticos, el cuerpo del animal expresa diversas enzimas, tales como enzimas del citocromo P₄₅₀ (CYP), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas, y monoamina oxidasas, para reaccionar con y convertir estas sustancias exógenas en intermedios o metabolitos más polares para la excreción renal. Tales reacciones metabólicas con frecuencia implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (CO) o un enlace π carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos, y de toxicidad aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes con respecto a los compuestos precursores. Para la mayoría de los fármacos, tales oxidaciones son generalmente rápidas y en última instancia conducen a la administración de múltiples o altas dosis diarias.

35 La relación entre la energía de activación y la velocidad de reacción puede ser cuantificada por la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{-E_{act}/RT}$. La ecuación de Arrhenius establece que, a una temperatura determinada, la velocidad de una reacción química depende exponencialmente de la energía de activación (E_{act}).

40 El estado de transición en una reacción es un estado de corta duración 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 necesaria para alcanzar el estado de transición de la reacción. Una vez se alcanza el estado de transición, las moléculas pueden volver a los reactivos originales, o formar nuevos enlaces que dan lugar a productos de reacción. Un catalizador facilita un proceso de reacción mediante la reducción de la energía de activación que conduce a un estado de transición. Las enzimas son ejemplos de catalizadores biológicos.

45 La fuerza del enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía de vibración del estado fundamental del enlace. Esta energía de vibración depende de la masa de los átomos que forman el enlace, y aumenta a medida que aumenta la masa de uno o ambos átomos que forman el enlace. Dado que el deuterio (D) tiene el doble de masa que el protio (¹H), un enlace C-D es más fuerte que el enlace C-1H correspondiente. Si se rompe un enlace C-¹H durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía del estado de transición más alta), entonces la sustitución de un deuterio por el protio provocará una disminución en la velocidad de reacción. Este fenómeno es conocido como el Efecto isótopo cinético de deuterio (DKIE). La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace un C-¹H, y la misma reacción en la que el deuterio es sustituido por protio. El DKIE puede

variar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a valores muy grandes, tales como 50 o más. La sustitución de tritio por hidrógeno da lugar a un enlace incluso más fuerte que el deuterio y produce efectos isotópicos numéricamente mayores.

- 5 El deuterio (^2H o D) es un isótopo estable y no radiactivo de hidrógeno, que tiene aproximadamente el doble de la masa del protio (^1H), el isótopo más común de hidrógeno. El óxido de deuterio (D_2O o "agua pesada") se parece y sabe como H_2O , pero tiene diferentes propiedades físicas.

10 Cuando se administra D_2O puro a roedores, se absorbe fácilmente. La cantidad de deuterio necesaria para inducir la toxicidad es extremadamente alta. Cuando aproximadamente el 0-15% del agua del cuerpo ha sido sustituida por D_2O , los animales están sanos, pero no son capaces de aumentar de peso tan rápido como el grupo control (sin tratar). Cuando aproximadamente el 15-20% del agua en el cuerpo ha sido sustituida por D_2O , los animales se vuelven excitables. Cuando aproximadamente el 20-25% del agua en el cuerpo ha sido sustituida por D_2O , los animales se vuelven tan excitables que presentan convulsiones frecuentes cuando son estimulados. Aparecen lesiones cutáneas, úlceras en las patas y hocicos, y necrosis de las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos. Cuando aproximadamente el 30% del agua en el cuerpo ha sido sustituido por D_2O , los animales se niegan a comer y se vuelven comatosos. Su peso corporal desciende bruscamente y sus tasas metabólicas caen muy por debajo de lo normal, teniendo lugar la muerte a aproximadamente del 30 a aproximadamente el 35% de sustitución con D_2O . Los efectos son reversibles a menos que más del treinta por ciento del peso corporal anterior se haya perdido debido al D_2O . Los estudios también han demostrado que el uso de D_2O puede retrasar el crecimiento de células de cáncer y aumentar la citotoxicidad de ciertos agentes antineoplásicos.

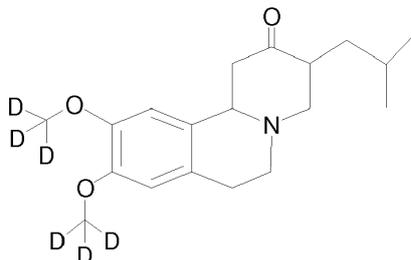
25 La deuteración de productos farmacéuticos para mejorar la farmacocinética (PK), farmacodinámica (PD), y perfiles de toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el DKIE se utilizó para disminuir la hepatotoxicidad de halotano, presumiblemente mediante la limitación de la producción de especies reactivas, tales como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, este método no puede ser aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede dar lugar a la conmutación metabólica. La conmutación metabólica se produce cuando xenógenos, secuestrados por las enzimas de fase I, se unen de forma transitoria y se vuelven a unir en una variedad de conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, la oxidación). La conmutación metabólica está habilitada por el tamaño relativamente grande de los lugares de unión en muchas enzimas de la Fase I y la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. La conmutación metabólica puede dar lugar a diferentes proporciones de metabolitos conocidos, así como metabolitos totalmente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede impartir más o menos toxicidad. Dichas dificultades no son evidentes y no son predecibles a priori para cualquier clase de fármaco.

35 La tetrabenazina es un inhibidor de VMAT2. Los enlaces carbono-hidrógeno de la tetrabenazina contienen una distribución natural de isótopos de hidrógeno, concretamente ^1H o protio (aproximadamente el 99,9844 %), ^2H o deuterio (aproximadamente el 0,0156%), y ^3H o tritio (en el intervalo entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por 10^{18} átomos de protio). Los niveles elevados de incorporación de deuterio pueden producir un Efecto isótopo cinético de deuterio (DKIE) que podría afectar a la farmacocinética, farmacológica y/o perfiles toxicológicos de la tetrabenazina en comparación con tetrabenazina que tiene niveles naturales de deuterio.

45 Basándose en los descubrimientos realizados en el laboratorio, así como la consideración de la bibliografía, la tetrabenazina se metaboliza en humanos en los grupos isobutilo y metoxi. El enfoque actual tiene el potencial de evitar el metabolismo en estos sitios. Otros sitios en la molécula también pueden sufrir transformaciones que conducen a metabolitos con una farmacología/toxicología aún no conocida. La limitación de la producción de estos metabolitos tiene el potencial de reducir el peligro de la administración de tales fármacos e incluso puede permitir el aumento de la dosis y/o el aumento de la eficacia. Todas estas transformaciones pueden tener lugar a través de enzimas expresadas polimórficamente, lo que agrava la variabilidad entre pacientes. Además, algunos trastornos se tratan mejor cuando el sujeto es medicado durante todo el día o durante un período prolongado de tiempo. Por todas las razones anteriores, un medicamento con una vida media más larga puede dar lugar a una mayor eficacia y ahorro de costes. Se pueden usar diversos patrones de deuteración para (a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (b) aumentar la vida media del fármaco original, (c) disminuir el número de dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forman, (f) disminuir la producción de metabolitos nocivos en tejidos específicos, y/o (g) crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para la polifarmacia, si la polifarmacia es intencionada o no. El enfoque de la deuteración tiene el gran potencial de ralentizar el metabolismo de la tetrabenazina y atenuar la variabilidad entre pacientes.

60 Se han descubierto nuevos compuestos y composiciones farmacéuticos, algunos de los cuales se han encontrado que inhiben VMAT2, junto con métodos de síntesis y uso de los compuestos, incluyendo los métodos para el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2 en un paciente mediante la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

La presente invención proporciona un compuesto de la siguiente fórmula:



5 o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético crónico.

El compuesto puede poseer actividad inhibitoria de VMAT2 útil, y puede usarse en el tratamiento o la profilaxis de un trastorno en el que VMAT2 desempeña un papel activo. Por lo tanto, ciertas realizaciones también proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden el compuesto junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, así como también métodos de fabricación y uso de los compuestos y composiciones. El compuesto puede usarse para inhibir VMAT2. En particular, el compuesto puede usarse en métodos para tratar un trastorno mediado por VMAT2 en un paciente que necesita dicho tratamiento, en el que el método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de acuerdo con la presente invención. También se proporciona el uso de ciertos compuestos descritos en el presente documento para la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de un trastorno mejorado por la inhibición de VMAT2.

El compuesto también puede contener isótopos menos prevalentes para otros elementos, incluyendo, pero sin limitación, ^{13}C o ^{14}C para carbono, ^{33}S , ^{34}S , o ^{36}S para azufre, ^{15}N para nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para oxígeno.

En ciertas realizaciones, el compuesto puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente el 0,000005% de D_2O o aproximadamente 0,00001% de DHO, suponiendo que todos los enlaces C-D en el compuesto descrito en el presente documento se metabolizan y liberan en forma de D_2O o DHO. En ciertas realizaciones, los niveles de D_2O que se ha demostrado que causan toxicidad en animales son mucho mayores que incluso el límite máximo de la exposición causada por la administración del compuesto enriquecido con deuterio descrito en el presente documento. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, el compuesto enriquecido con deuterio descrito en este documento no debe causar ninguna toxicidad adicional debido a la formación de D_2O o DHO tras el metabolismo de fármacos.

En ciertas realizaciones, el compuesto deuterado descrito en el presente documento mantiene los aspectos beneficiosos de las moléculas no enriquecidas isotópicamente correspondientes a la vez que aumenta sustancialmente la dosis máxima tolerada, disminuye la toxicidad, aumenta la semivida ($T_{1/2}$), reduce la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) de la dosis eficaz mínima (MED), reduce la dosis eficaz y disminuye así la toxicidad no relacionada con el mecanismo, y/o reduce la probabilidad de las interacciones fármaco-fármaco.

Con respecto a cualquier término similar o idéntico hallado tanto en las publicaciones como en referencias incorporadas y las presentadas o definidas explícitamente en este documento, entonces estos términos, definiciones o significados presentados explícitamente en este documento controlarán en todos los aspectos.

40 Como se usa en el presente documento, los siguientes términos tienen los significados que se indican.

Las formas singulares "un", "una", y "el/la" pueden referirse a los artículos plurales, a menos que se indique específicamente lo contrario.

45 El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, pretende calificar los valores numéricos que modifica, indicando un valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica un margen particular de error, tal como una desviación estándar hasta un valor promedio proporcionado en un gráfico o una tabla de datos, el término "aproximadamente" debe entenderse el intervalo que abarcaría el valor mencionado y el intervalo que estaría incluido redondeando hacia arriba o hacia abajo a esa cifra también, teniendo en cuenta las cifras significativas.

50 Cuando se describen intervalos de valores, y se usa la notación "de n_1 ... a n_2 " o " n_1 - n_2 ", donde n_1 y n_2 son los números, entonces, a menos que se indique otra cosa, esta notación pretende incluir los propios números y el intervalo entre ellos. Este rango puede ser integral o continuo entre e incluye los valores finales.

55 La expresión "enriquecimiento de deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar de hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento de deuterio del 1% en una posición dada

significa que el 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Dado que la distribución natural de deuterio es de aproximadamente el 0,0156%, el enriquecimiento de deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materiales de partida no enriquecidos es de aproximadamente el 0,0156%. El enriquecimiento de deuterio se puede determinar usando métodos analíticos convencionales conocidos por un experto ordinario en la técnica, incluyendo la espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

La expresión "es/son deuterio", cuando se usa para describir una posición determinada en una molécula tal como R₁-R₂₇ o el símbolo "D", cuando se usa para representar una posición dada en el dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución natural de deuterio.

En una realización, el enriquecimiento de deuterio no es inferior a aproximadamente el 1%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 5%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 10%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 20%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 50%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 70%, en otra, no es inferior a aproximadamente el 80%, en otra no es inferior a menos de aproximadamente el 90%, o en otra no es inferior a menos de aproximadamente el 98 % de deuterio en la posición especificada.

La expresión "enriquecimiento isotópico" se refiere al porcentaje de incorporación de un isótopo menos prevalente de un elemento en una posición dada en una molécula en el lugar del isótopo más prevalente del elemento.

La expresión "no enriquecido isotópicamente" se refiere a una molécula en la que los porcentajes de los diversos isótopos son sustancialmente los mismos que los porcentajes de origen natural.

Existen centros asimétricos en los compuestos descritos en el presente documento. Estos centros se designan por los símbolos "R" o "S" dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, incluyendo las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como isómeros D e isómeros L, y mezclas de los mismos. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales, o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles o se pueden producir y separar por técnicas conocidas en la técnica. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos. La presente invención incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E), y zusammen (Z), así como las mezclas apropiadas de los mismos. Además, los compuestos pueden existir como tautómeros; todos los isómeros tautómeros son proporcionados por la presente invención. Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden existir en formas no solvatadas, así como formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol, y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

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

El término "trastorno", como se usa en el presente documento, pretende que sea generalmente sinónimo, y se utilice de forma intercambiable con los términos "enfermedad", "síndrome", y "afección" (como en afección médica), en que todos reflejan una afección anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que deteriora el funcionamiento normal, se manifiesta típicamente por signos y síntomas distintivos,

Los términos "tratar", "que trata", y "tratamiento" se entiende que incluye aliviar o abrogar un trastorno o uno o más de los síntomas asociados con un trastorno; o aliviar o erradicar la causa o causas del propio trastorno. Como se usa en el presente documento, la referencia a "tratamiento" de un trastorno se pretende que incluya la prevención. Los términos "prevenir", "que previene", y "prevención" se refieren a un método para retrasar o impedir el inicio de un trastorno; y/o sus síntomas acompañantes, evitando que un sujeto adquiera un trastorno o reduciendo el riesgo de un sujeto de adquirir un trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para evitar el desarrollo de, o aliviar en cierta medida, uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" también se refiere a la cantidad de un compuesto que es suficiente para provocar la respuesta biológica o médica de una célula, tejido, sistema, animal, o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor, o médico.

El término "sujeto" se refiere a un animal, incluyendo, pero sin limitación, un primate (por ejemplo, ser humano, mono, chimpancé, gorila, y similares), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsteres, hurones, y similares), lagomorfos, cerdos (por ejemplo, cerdo, minicerdo), equino, canino, felino, y similares. Los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento en referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano.

La expresión "terapia de combinación" significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un trastorno terapéutico descrito en la presente descripción. Dicha administración incluye la administración conjunta de estos agentes terapéuticos de una manera sustancialmente simultánea, tal como en una única cápsula que tiene una relación fija de principios activos o en múltiples cápsulas separadas para cada principio activo. Además, dicha administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de una manera secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará efectos beneficiosos de la combinación de fármacos para tratar los trastornos descritos en el presente documento.

La expresión "trastornos del movimiento hipercinéticos crónicos" se refiere a trastornos que se caracterizan por actos motores desordenados, no intencionados, repetitivos, designados de forma variada como "compulsivos", "rítmicos", o "estereotipados". En los seres humanos, los trastornos del movimiento hipercinéticos crónicos pueden ser psicogénicos (por ejemplo, tics), idiopáticos (como en, por ejemplo, el síndrome de Tourette y la enfermedad de Parkinson), genéticos (como en, por ejemplo, la corea característica de la enfermedad de Huntington), infecciosos (como en, por ejemplo, corea de Sydenham), o, como en la discinesia tardía, inducidos por fármacos. A menos que se indique otra cosa, "trastornos del movimiento hipercinéticos crónicos" se refiere e incluye todos los trastornos del movimiento psicogénicos, idiopáticos, genéticos e inducidos por fármacos.

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

El término "VMAT2" se refiere a transportador vesicular de monoaminas 2, una proteína integral de membrana que actúa para transportar neurotransmisores, en particular monoaminas, tales como la dopamina, la norepinefrina, la serotonina y la histamina de citosol celular en vesículas sinópticas.

La expresión "trastorno mediado por VMAT2," se refiere a un trastorno que se caracteriza por la actividad anormal de VMAT2. Un trastorno mediado por VMAT2 puede estar completa o parcialmente mediado por la modulación de VMAT2. En particular, un trastorno mediado por VMAT2 es aquel en el que la inhibición de VMAT2 da lugar a cierto efecto en el trastorno subyacente, por ejemplo, la administración de un inhibidor de VMAT2 da como resultado alguna mejora en al menos algunos de los pacientes tratados.

La expresión "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2", o "inhibición de VMAT2" se refiere a la capacidad de un compuesto descrito en este documento para alterar la función de VMAT2. Un inhibidor de VMAT2 puede bloquear o reducir la actividad de VMAT2 mediante la formación de un enlace covalente reversible o irreversible entre el inhibidor y VMAT2 o mediante la formación de un complejo unido no covalentemente. Dicha inhibición puede ponerse de manifiesto solo en tipos de células particulares o puede ser contingente en un suceso biológico particular. La expresión "inhibidor de VMAT2", "inhibir VMAT2", o "inhibición de VMAT2" también se refiere a alterar la función de VMAT2 mediante la disminución de la probabilidad de que se forme un complejo entre un VMAT2 y un sustrato natural.

La expresión "terapéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos (o sales, profármacos, tautómeros, formas zwitteriónicas, etc.) que son adecuados para uso en contacto con los tejidos de pacientes sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, son acordes con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso previsto.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", "excipiente farmacéuticamente aceptable", "vehículo fisiológicamente aceptable", o "excipiente fisiológicamente aceptable" se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación. Cada componente debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad, u otros problemas o complicaciones, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª Edición; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5ª Edición; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y Handbook of Pharmaceutical Additives, 3ª Edición; Ash y Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004).

Las expresiones "principio activo", "compuesto activo", y "sustancia activa" se refieren a un compuesto, que se administra, solo o en combinación con uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, a un sujeto para tratar, prevenir o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

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

5 La expresión "excipiente de control de la liberación" se refiere a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

10 La expresión "excipiente de control de la no liberación" se refiere a un excipiente cuya función primaria no incluye modificar la duración o el lugar de liberación de la sustancia activa de una forma de dosificación en comparación con una forma de dosificación de liberación inmediata convencional.

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

35 Los compuestos descritos en el presente documento pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La expresión "sal terapéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos descritos en el presente documento que son terapéuticamente aceptables tal como se define en el presente documento. Las sales se pueden preparar durante el aislamiento y purificación final de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto apropiado con un ácido o una base adecuados. Las sales terapéuticamente aceptables incluyen sales de adición básicas y ácidas. Para un análisis más completa de la preparación y selección de las sales, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use," Stah y Wermuth, Ed., (Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002) y Berge et al., *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19.

45 Los ácidos adecuados para uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido bórico, (+)-ácido canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido ciclohexanosulfámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucurónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido yodhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido perclórico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido sacárico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico, ácido undecilénico, y ácido valérico.

60 Las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, hidróxido de cinc, o hidróxido de sodio; y bases orgánicas, tales como aminas primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, alifáticas y aromáticas, incluyendo L-arginina, benetamina, benzatina, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, morfina, morfina, 4-(2-hidroxi-etil)-morfina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxi-etil)-pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina,

isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol, y trometamina.

5 Aunque puede ser posible que los compuestos de la presente invención se administren como el producto químico impuro, es también posible presentarlos como una composición farmacéutica. Por consiguiente, se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de ciertos compuestos descritos en el presente documento, o una o más sales farmacéuticamente aceptables, profármacos o solvatos de los mismos, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables de los mismos y opcionalmente uno o más de otros ingredientes terapéuticos. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. Se pueden utilizar cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes conocidos como adecuados y como se entiende en la técnica; por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences. Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento pueden fabricarse de cualquier manera conocida en la técnica, por ejemplo, por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o compresión. Las composiciones farmacéuticas también pueden formularse como una forma de dosificación de liberación modificada, incluyendo la liberación retardada, extendida, prolongada, sostenida, pulsátil, controlada, acelerada y rápida, dirigida, de liberación programada, y formas de dosificación de retención gástrica. Estas formas de dosificación se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y técnicas conocidas por los expertos en la técnica (véase, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, anteriormente; *Modified-Release Drug Deliver Technology*, Rathbone et al., Eds., *Drugs and the Pharmaceutical Science*, Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, 2002; Vol. 126).

10 Las composiciones incluyen las adecuadas para administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular, e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la ruta más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y trastorno del receptor. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Típicamente, estos métodos incluyen la etapa de asociar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente, profármaco, o solvato del mismo ("principio activo") con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan mediante asociación uniforme e íntima del principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y a continuación, si es necesario, dando forma al producto en la formulación deseada.

15 Las formulaciones de los compuestos descritos en el presente documento adecuadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, obleas o comprimidos conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del principio activo; como polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

20 Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse por vía oral incluyen comprimidos, cápsulas de ajuste por presión fabricadas de gelatina, así como cápsulas blandas, selladas fabricadas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos pueden prepararse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos de compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclado opcionalmente con aglutinantes, diluyentes inertes, o agentes lubricantes, agentes de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeables pueden hacerse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos opcionalmente pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del principio activo de los mismos. Todas las formulaciones para administración oral deben estar en dosis adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de ajuste por presión pueden contener los principios activos mezclados con carga, tal como lactosa, aglutinantes, tales como almidones y/o lubricantes, tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En las cápsulas blandas, los compuestos activos se pueden disolver o suspender en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida, o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este propósito, se pueden usar soluciones de azúcar concentradas, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel carbopol, polietilenglicol, y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los comprimidos o recubrimientos de las grageas para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de compuestos activos.

25 Las composiciones pueden formularse para la administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en ampollas o contenedores multidosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones pueden presentarse en contenedores monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y pueden almacenarse en forma de polvo o en estado liofilizado requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, solución salina o agua estéril libre de pirógenos, inmediatamente antes de su

uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

5 Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones estériles acuosas y no acuosas (oleosas) para inyección de los compuestos activos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos tales como aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones de inyección acuosas pueden contener sustancias que
10 aumentan la viscosidad de la suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos para permitir la preparación de soluciones muy concentradas.

15 Además de las formulaciones descritas previamente, los compuestos también pueden formularse como una preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden administrarse mediante implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos pueden formularse con materiales poliméricos adecuados o hidrófobos (por ejemplo en forma de una emulsión en aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico o como derivados poco solubles, por ejemplo, una sal muy poco soluble.

20 Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, grageas, pastillas, o geles formulados de manera convencional. Tales composiciones pueden comprender el principio activo en una base aromatizada, tal como sacarosa y acacia o tragacanto.

25 Los compuestos pueden formularse también en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales, tales como manteca de cacao, polietilenglicol, u otros glicéridos.

30 Ciertos compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar por vía tópica, es decir, mediante administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en el presente documento externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz de manera que el compuesto no entra significativamente en el torrente sanguíneo. En cambio, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

35 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel hasta el sitio de la inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para administración al ojo, oído o nariz.

40 Para la administración por inhalación, los compuestos pueden administrarse a partir de un insuflador, envases presurizados de nebulizadores u otros medios convenientes de administración de un pulverizador de aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propulsor adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación se puede determinar proporcionando una válvula para administrar una cantidad dosificada. Como alternativa, para la administración mediante inhalación o insuflación, el compuesto de acuerdo con la presente invención, puede adoptar la forma de una composición de polvo seco, por ejemplo, una mezcla en polvo del compuesto y una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, en por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases blíster, a partir de los cuales el polvo puede administrarse con la ayuda de un inhalador o insuflador.

50 Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, tal como se indican en el presente documento a continuación, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

55 Los compuestos se pueden administrar por vía oral o mediante inyección a una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para seres humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos que son eficaces a dicha dosificación o como un múltiplo de la misma, por ejemplo, unidades que contienen de 5 mg a 500 mg, normalmente aproximadamente de 10 mg a 200 mg.

60 La cantidad de principio activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración.

65 Los compuestos se pueden administrar en varios modos, por ejemplo por vía oral, tópica, o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrado a un paciente será responsabilidad del médico a cargo. El nivel específico de dosis para cualquier paciente particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, estado de salud general, sexo, dietas, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que

se está tratando, y la gravedad del trastorno que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo del trastorno y su gravedad.

5 En el caso en el que la condición del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos pueden ser de forma crónica, es decir, durante un período prolongado de tiempo, incluyendo a lo largo de la duración de la vida del paciente con el fin de mejorar o, de otro modo, controlar o limitar los síntomas del trastorno del paciente.

10 En el caso en el que el estado del paciente no mejora, a discreción del médico, la administración de los compuestos puede ser de forma continua o temporalmente suspendida durante un cierto período de tiempo (es decir, un "descanso de los medicamentos").

15 Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, hasta un nivel en el que se mantiene el trastorno mejorado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier recurrencia de los síntomas.

20 En el presente documento se describen métodos de tratamiento de un trastorno mediado por VMAT2 que comprende administrar a un sujeto que tiene o se sospecha que tiene dicho trastorno, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo.

25 Los trastornos mediados por VMAT2, incluyen, pero sin limitación, trastornos del movimiento hiperkinéticos crónicos, y/o cualquier trastorno que pueda disminuirse, aliviarse o prevenirse mediante la administración de un inhibidor de VMAT2. En ciertas realizaciones, el trastorno del movimiento hiperkinético crónico es la enfermedad de Huntington.

30 Un método de tratamiento de un trastorno mediado por VMAT2 comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto tal como se describe en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo, de modo que afecte a: (1) la disminución de la variación entre individuos en los niveles plasmáticos del compuesto o un metabolito del mismo; (2) el aumento de los niveles promedio en plasma del compuesto o la disminución de los niveles promedio en plasma de por lo menos un metabolito del compuesto por unidad de dosificación; (3) la disminución de la inhibición de, y/o el metabolismo por al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamino oxidasa en el sujeto; (4) la disminución del metabolismo a través de al menos una isoforma de citocromo P₄₅₀ expresada polimórficamente en el sujeto; (5) al menos un criterio de valoración del control del trastorno y/o erradicación del trastorno estadísticamente y significativamente mejorado; (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno, (7) la prevención de la recurrencia o el retraso del declive o aparición, de parámetros alimenticios o hepáticos anormales como el beneficio clínico primario, o (8) la reducción o eliminación de cambios perjudiciales en algún criterio de valoración del diagnóstico de la función hepatobiliar, en comparación con el correspondiente compuesto no enriquecido isotópicamente.

40 En ciertas realizaciones, disminuye la variación entre individuos en los niveles plasmáticos de los compuestos como se describe en el presente documento, o metabolitos de los mismos; aumentan los niveles promedio en plasma del compuesto como se describe en el presente documento; disminuyen los niveles promedio en plasma de un metabolito del compuesto como se describe en el presente documento; disminuye la inhibición de una isoforma de citocromo P₄₅₀ o monoamino oxidasa por un compuesto como se describe en el presente documento; o disminuye el metabolismo del compuesto como se describe en el presente documento en al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresada polimórficamente; en más de aproximadamente el 5%, más de aproximadamente el 10%, más de aproximadamente el 20%, más de aproximadamente el 30%, más de aproximadamente el 40%, o en más de aproximadamente el 50% en comparación con el correspondiente compuesto no enriquecido isotópicamente.

50 Los niveles en plasma del compuesto como se describe en el presente documento, o metabolitos del mismo, se pueden medir usando los métodos descritos por Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950; Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1989, 493(2), 392-7; Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* 1966, 15(5), 645-55; Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* 1987, 15(2), 250-5; Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1981, 226(1), 175-82; y cualquiera de las referencias citadas en las mismas o cualquier modificación que se realice de los mismos.

60 Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ en un sujeto mamífero incluyen, pero sin limitación, 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.

65 Los ejemplos de isoformas de monoamina oxidasa en un sujeto mamífero incluyen, pero sin limitación, MAO_A, y MAO_B.

La inhibición de la isoforma del citocromo P₄₅₀ se mide por el método de Ko et al. (British Journal of Clinical Pharmacology, 2000, 49, 343-351). La inhibición de la isoforma MAO_A se mide por el método de Weyler et al. (J. Biol. Chem. 1985, 260, 13199-13207). La inhibición de la isoforma MAO_B se mide por el método de Uebelhack et al. (Pharmacopsychiatry, 1998, 31, 187-192).

5 Los ejemplos de isoformas del citocromo P₄₅₀ expresadas polimórficamente en un sujeto mamífero incluyen, pero sin limitación, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, y CYP2D6.

10 Las actividades metabólicas de microsomas hepáticos, isoformas del citocromo P₄₅₀ e isoformas de la monoamino oxidasa se miden mediante los métodos descritos en el presente documento.

15 Los ejemplos de los criterios de valoración del control del trastorno y/o erradicación del trastorno mejorados, o los efectos clínicos mejorados, incluyen, pero sin limitación, cambio desde el valor inicial en la evaluación de la corea de la escala unificada de evaluación de la enfermedad de Huntington (UHDRS).

20 Los ejemplos de criterios de valoración de diagnóstico de la función hepatobiliar incluyen, pero sin limitación, alanina aminotransferasa ("ALT"), transaminasa glutámica-pirúvica sérica ("SGPT"), aspartato aminotransferasa ("AST" o "SGOT"), relaciones ALT/AST, aldolasa sérica, fóstasa alcalina ("ALP"), niveles de amoniaco, bilirrubina, gamma-glutamil transpeptidasa ("GGTP," "γ-GTP," o "GGT"), leucina aminopeptidasa ("LAP"), biopsia hepática, ecografía hepática, rastreo nuclear del hígado, 5'-nucleotidasa, y proteína de la sangre. Los criterios de valoración hepatobiliares se comparan con los niveles normales establecidos como se indica en "Diagnostic and Laboratory Test Reference", 4ª edición, Mosby, 1999. Estos ensayos se realizan por laboratorios acreditados según el protocolo estándar.

25 Además de ser útiles para el tratamiento en humanos, ciertos compuestos y formulaciones descritos en el presente documento también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores, y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros, y gatos.

30 Terapia de combinación

35 El compuesto descrito en el presente documento también puede combinarse o utilizarse junto con otros agentes útiles en el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2. O, a modo de ejemplo solamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en este documento se puede mejorar mediante la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante solamente puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero junto con otro agente terapéutico aumenta el beneficio terapéutico global para el paciente).

40 Dichos otros agentes, adyuvantes, o fármacos, se pueden administrar, por una vía y en una cantidad usada habitualmente para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto como se describe en el presente documento. Cuando se usa simultáneamente un compuesto como se describe en el presente documento con uno o más de otros fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto descrito en el presente documento, pero no es necesario.

45 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento pueden combinarse con uno o más antipsicóticos, incluyendo, pero sin limitación, clorpromazina, levomepromazina, promazina, acepromazina, triflupromazina, ciamemazina, clorproetazina, dixirazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, trifluoperazina, acetofenazina, tioproperazina, butaperazina, perazina, periciazina, tioridazina, mesoridazina, pipotiazina, haloperidol, trifluoperidol, melperona, moperona, pipamperona, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanisona, oxipertina, molindona, sertindol, ziprasidona, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol, fluspirileno, pimozida, penfluridol, loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, tetrabenazina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, remoxiprida, amisulprida, veraliprida, levosulpirida, litio, protipendilo, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina, pripiprazol, y paliperidona.

50 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se puede combinar con una o más benzodiazepinas ("tranquilizantes menores"), incluyendo, pero sin limitación, alprazolam, adinazolam, bromazepam, camazepam, clobazam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, lofazepato de etilo, estizolam, fludiazepam, flunitrazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, medazepam, dazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, clorazepato potásico, pinazepam, prazepam, tofisopam, triazolam, temazepam, y clordiazepóxido.

60 En ciertas realizaciones, el compuesto descrito en el presente documento se puede combinar con olanzapina o pimozida.

65 El compuesto descrito en el presente documento también se puede administrar junto con otras clases de compuestos, incluyendo, pero sin limitación, agentes antiretrovirales; inhibidores de CYP3A; inductores del CYP3A; inhibidores de proteasas; agonistas adrenérgicos; anticolinérgicos; estabilizadores de los mastocitos; xantinas; antagonistas de los leucotrienos; tratamientos con glucocorticoides; anestésicos locales o generales; agentes

antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como naproxeno; agentes antibacterianos, tal como amoxicilina; inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), tal como anacetrapib; agentes antifúngicos, tal como isoconazol; tratamientos para la sepsis, tal como drotrecogina- α ; esteroideos, tal como hidrocortisona; anestésicos locales o generales, tal como la ketamina; inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), tal como la atomoxetina; inhibidores de la recaptación de dopamina (DARI), tal como metilfenidato; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), tal como milnacipran; sedantes, tal como diazepam; inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRI), tal como bupropión; inhibidores de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina (SNDRI), tal como venlafaxina; inhibidores de monoamina oxidasa, tal como selegilina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de la enzima convertidora de endotelina (ECE), tal como fosforamidón; opioides, tal como tramadol; antagonistas del receptor de tromboxano, tal como ifetroban; abridores del canal de potasio; inhibidores de trombina, tal como hirudina; fosfolípidos hipotalámicos; inhibidores de factor de crecimiento, tales como moduladores de la actividad PDGF; antagonistas del factor de activación plaquetaria (PAF); agentes antiplaquetarios, tales como bloqueadores de GPIIb/IIIa (por ejemplo, abdximab, eptifibatida, y tirofiban), antagonistas de P2Y(AC) (por ejemplo, clopidogrel, ticlopidina y CS-747), y aspirina; anticoagulantes, tal como warfarina; heparinas de bajo peso molecular, tal como enoxaparina; inhibidores del Factor VIIa e inhibidores del Factor Xa; inhibidores de renina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de vasopepsidasa (inhibidores duales de NEP-ACE), tal como omapatrilat y gemopatrilat; inhibidores de HMG CoA reductasa, tal como pravastatina, lovastatina, atorvastatina, simvastatina, K-104 (también conocida como itavastatina, nisvastatina, o nisbastatina), y ZD-4522 (también conocida como rosuvastatina, o atavastatina o visastatina); inhibidores de escualeno sintetasa; fibratos; secuestrantes de ácidos biliares, tal como questran; niacina; agentes antiateroscleróticos, tales como inhibidores de ACAT; inhibidores de MTP; bloqueadores de los canales de calcio, tal como besilato de midopina; activadores del canal de potasio; agentes alfa-muscarínicos; agentes beta-muscarínicos, tal como carvedilol y metoprolol; agentes antiarrítmicos; diuréticos, tal como clorotiazida, hidroclorotiazida, flumetiazida, hidroflumetiazida, bendroflumetiazida, metilclorotiazida, trichlorometiazida, politiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, tricrinafeno, clortalidona, furosenilda, musolimina, bumetanida, triamtereno, amilorida, y espironolactona; agentes trombolíticos, tal como activador del plasminógeno tisular (tPA), tPA recombinante, estreptocinasa, urocinasa, prourocinasa, y complejo activador de la estreptocinasa del plasminógeno anisoilado (APSAC); agentes antihipertensivos, tales como biguanidas (por ejemplo, metformina), inhibidores de glucosidasa (por ejemplo, acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, glibenclamol, gliburida, y glipizida), tiozolidinedionas (por ejemplo, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), y agonistas de PPAR-gamma; antagonistas del receptor mineralocorticoide, tal como espironolactona y eplerenona; secretagogos de la hormona de crecimiento; inhibidores de α 2; inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como inhibidores de PDE III (por ejemplo, cilostazol) e inhibidores de PDE V (por ejemplo, sildenafil, tadalafil, vardenafil); inhibidores de proteína tirosina cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, tales como metotrexato, FK506 (tacrolimus, Prograf), micofenolato mofetilo; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; agentes anticancerosos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, tales como mostazas nitrogenadas, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas, etilniminas, y triazenos); antimetabolitos, tales como antagonistas de folato, análogos de purina, y análogos de piridina; antibióticos, tales como antraciclinas, bleomicinas, mitomicina, dactinomomicina y plicamicina; enzimas, tales como L-asparaginasa; inhibidores de la proteína farnesil transferasa; agentes hormonales, tales como glucocorticoides (por ejemplo, cortisona, estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas, y antagonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante, y acetato de octreotida; agentes disruptores de microtúbulos, tales como ecteinascidinas; agentes estabilizantes de microtúbulos, tales como paclitaxel, docetaxel, y epotilonas A-F; productos derivados de plantas, tales como alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, y taxanos; e inhibidores de topoisomerasa; inhibidores de proteína prenil transferasa; y ciclosporinas; esteroides, tales como prednisona y dexametasona; fármacos citotóxicos, tales como azatiprina y ciclofosfamida; inhibidores de TNF-alfa, tal como tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor de TNF soluble, tales como etanercept, rapamicina, y leflunimida; e inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2), tales como celecoxib y rofecoxib; y agentes diversos, tales como, hidroxiurea, procarbazona, mitotano, hexametilmelamina, compuestos de oro, complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, satraplatino y carboplatino.

Por lo tanto, en otro aspecto, la presente invención proporciona además un compuesto para su uso en el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2 en un sujeto con necesidad de dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, junto con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno. En un aspecto relacionado, ciertas realizaciones proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en este documento en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos mediados por VMAT2.

Métodos generales de síntesis para preparar compuestos

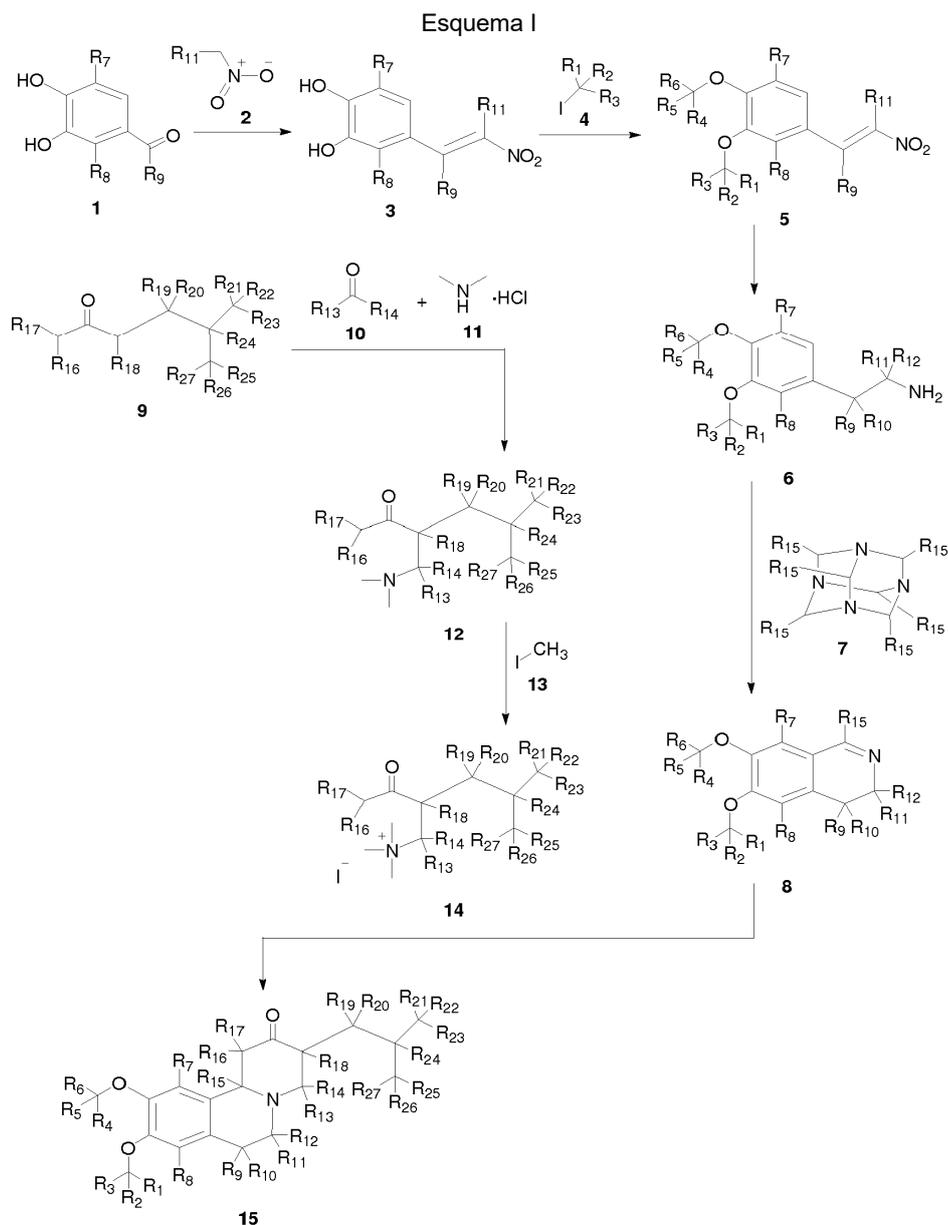
El hidrógeno isotópico puede introducirse en un compuesto tal como se describe en el presente documento mediante técnicas sintéticas que emplean reactivos deuterados, mediante lo cual se predeterminan las tasas de incorporación; y/o mediante técnicas de intercambio, en las que las tasas de incorporación se determinan mediante las condiciones de equilibrio, y pueden ser muy variables en función de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis, en las que el tritio o deuterio se inserta directa y específicamente mediante reactivos tritiosos o deuterados de contenido isotópico conocido, pueden producir una abundancia elevada de tritio o deuterio, pero pueden estar

limitadas por la química necesaria. Las técnicas de intercambio, por otro lado, pueden producir una incorporación inferior de tritio o deuterio, a menudo con el isótopo distribuido en muchos sitios en la molécula.

5 El compuesto como se describe en el presente documento se puede preparar mediante métodos conocidos por un experto en la técnica y modificaciones de rutina de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de Ejemplos en el presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos, y/o procedimientos que se encuentran en DaSilva et al., Appl. Radiat. Isot., 1993, 44(4), 673-676; Popp et al., J. Pharm. Sci., 1978, 67(6), 871-873; Ivanov et al., Heterocycles 2001, 55(8), 1569-1572; US 2.830.993; US 3.045.021; WO 2007/130365; WO 2008/058261. Los compuestos como se describe en el presente documento también se pueden preparar como se muestra en cualquiera de los siguientes esquemas y modificaciones rutinarias de los mismos.

Los siguientes esquemas se pueden utilizar para practicar la presente invención. Cualquier posición que se muestra como hidrógeno puede estar opcionalmente sustituida con deuterio.

15



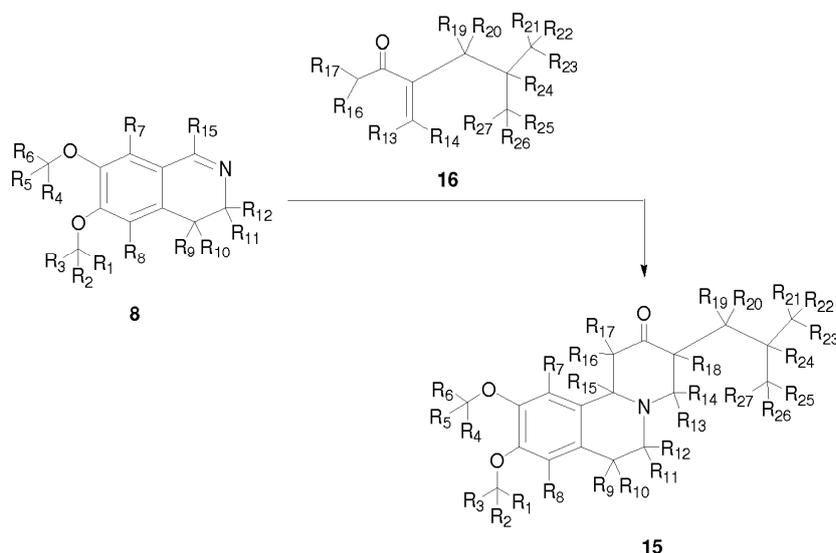
20

El compuesto 1 se hace reaccionar con el compuesto 2 en un disolvente apropiado, tal como nitrometano, en presencia de un ácido apropiado, tal como acetato amónico, a una temperatura elevada para dar el compuesto 3. El compuesto 3 se hace reaccionar con el compuesto 4 en presencia de una base apropiada, tal como carbonato potásico, en un disolvente apropiado, tal como *N,N*-dimetilformamida, a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto 5. El compuesto 5 se hace reaccionar con un reactivo reductor apropiado, tal como hidruro de litio y aluminio, en un disolvente apropiado, tal como tetrahidrofurano, a una temperatura elevada para dar el compuesto 6.

El compuesto 6 se hace reaccionar con el compuesto 7 en presencia de un ácido apropiado, tal como ácido trifluoroacético, en un disolvente apropiado, tal como ácido acético, a una temperatura elevada para dar el compuesto 8. El compuesto 9 se hace reaccionar con el compuesto 10 y el compuesto 11, en un disolvente apropiado, tal como metanol, a una temperatura elevada para proporcionar el compuesto 12. El compuesto 12 se hace reaccionar con el compuesto 13 en un disolvente apropiado, tal como acetato de etilo, para dar el compuesto 14. El compuesto 14 se hace reaccionar con el compuesto 8 en un disolvente apropiado, tal como etanol, a una temperatura elevada para dar el compuesto 15 de Fórmula I.

El deuterio se puede incorporar en diferentes posiciones sintéticamente, de acuerdo con los procedimientos de síntesis, mostrados en el Esquema I, mediante el uso de intermedios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₆, se puede utilizar el compuesto 4 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₇-R₉, se puede utilizar el compuesto 1 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₀ y R₁₂, se puede utilizar deuteruro de litio y aluminio. Para introducir deuterio en R₁₁, se puede utilizar el compuesto 2 con la correspondiente sustitución de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₃-R₁₄, se puede utilizar el compuesto 10 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en R₁₅, se puede utilizar el compuesto 7 con la correspondiente sustitución de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₆-R₂₇, se puede utilizar el compuesto 9 con las correspondientes sustituciones de deuterio.

Esquema II



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

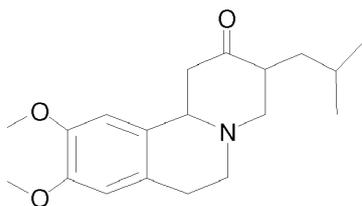
El deuterio se puede incorporar en diferentes posiciones sintéticamente, de acuerdo con los procedimientos de síntesis mostrados en el Esquema II, mediante el uso de intermedios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁-R₁₂ y R₁₅, se puede utilizar el compuesto 8 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones de R₁₃-R₁₄ y R₁₆-R₁₇, y R₁₉-R₂₇, se puede utilizar el compuesto 16 con las correspondientes sustituciones de deuterio. Para introducir deuterio en R₁₈, puede usarse óxido de deuterio.

El deuterio también puede incorporarse en distintas posiciones, de forma selectiva o no selectiva, a través de un método de intercambio de protones-deuterio conocido en la técnica.

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos. Todos los nombres IUPAC se generaron usando CambridgeSoft's ChemDraw 10.0.

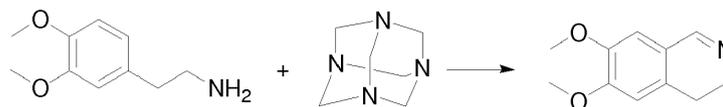
Ejemplo 1

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



Etapas 1

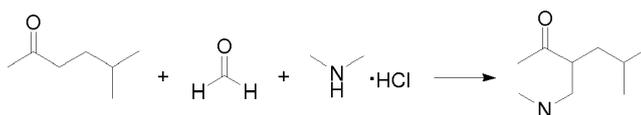
5



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

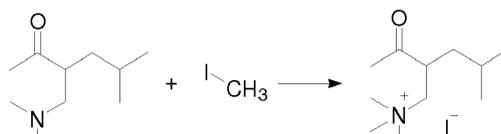
10

15 Etapa 2



3-((Dimetilamino)metil)-5-metilhexan-2-ona: Se añadieron paraformaldehído (5,5 g, 183,33 mmol, 1,60 equiv.) y clorhidrato de dimetilamina (10 g, 122,70 mmol, 1,00 equiv.) a una solución de 5-metilhexan-2-ona (50 g, 437,83 mmol, 3,00 equiv.) y metanol (30 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y después el pH se ajustó a aproximadamente 8 con hidróxido sódico (10%). El tratamiento de extracción estándar con éter (3 x 100 ml) dio el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (12 g, rendimiento = 57%).

25 Etapa 3

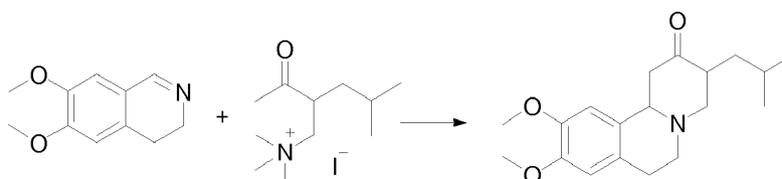


Yoduro de (2-acetil-4-metil-pentil)-trimetil-amonio: Se añadió gota a gota yodometano (20 g, 140,94 mmol, 2,00 equiv.) a una solución de 3-((dimetilamino)metil)-5-metilhexan-2-ona (12 g, 70,05 mmol, 1,00 equiv.) y acetato de etilo (50 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente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

30

35 Etapa 4

35



3-Isobutil-9,10-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirido[2,1-alisoquinolin-2(11bH)-ona: Se añadió yoduro de (2-acetil-4-metil-pentil)-trimetil-amonio (800 mg, 2,55 mmol, 1,00 equiv.) a una solución de 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (100 mg, 2,62 mmol, 1,00 equiv.) y etanol (10 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 5 horas, y después se añadió agua (20 ml). Tras el tratamiento de extracción estándar con diclorometano (3 x 50 ml), el residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:4)) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (300 mg, rendimiento = 36%). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (s,

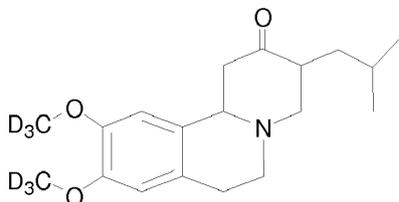
40

1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,94-3,14 (m, 4H), 2,31-2,65 (m, 4H), 1,73-1,81 (t, 1H, J = 11,4), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,996-1,067 (t, 1H, J = 10,5), 0,79-0,85 (m, 6H) LC-MS: $m/z = 318(\text{MH})^+$.

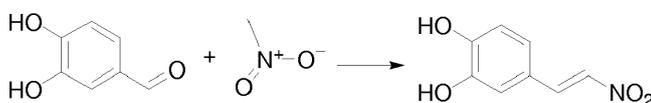
Ejemplo 2

5

3-Isobutil-9,10- d_6 -dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(11bH)-ona (d_6 -tetrabenazina)

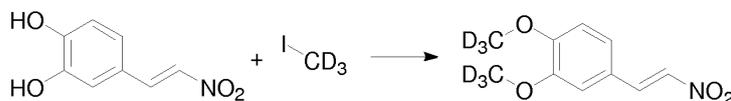


10 Etapas 1



15 **4-(2-Nitrovinil)benzeno-1,2-diol:** Se añadió acetato de amonio (5,6 g, 72,73 mmol, 1,00 equiv.) a una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (10 g, 72,41 mmol, 1,00 equiv.) y nitrometano (50 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y después se concentró al vacío. Después, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo (1:5)) para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (8 g, rendimiento = 61%).

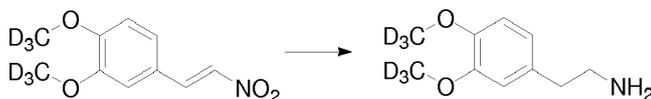
20 Etapa 2



25 **d_6 -(E)-1,2-Dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno:** Se añadió gota a gota d_3 -yodometano (4,3 g, 31 mmol, 1,10 equiv.) a una solución de (E)-4-(2-nitrovinil)benzeno-1,2-diol (5 g, 28 mmol, 1,00 equiv.), dimetilformamida (50 ml), y carbonato potásico (20 g, 140 mmol, 5,00 equiv.). La suspensión resultante se agitó a aproximadamente 50 °C durante aproximadamente 16 horas. La suspensión se filtró, la torta de filtro se lavó con acetato de etilo, y los lavados se combinaron con el filtrado. Después, la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (200 x 3 ml) y se lavó con salmuera. La mezcla se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró al vacío para dar el producto del título en forma de un aceite de color amarillo (5 g, rendimiento = 77%).

30

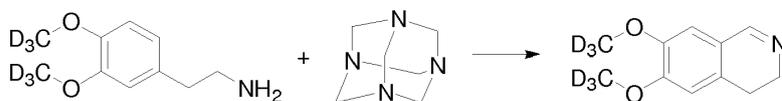
Etapa 3



35 **2-(3,4- d_6 -Dimetoxifenil)etanamina:** A aproximadamente 0 °C, una solución de d_6 -(E)-1,2-dimetoxi-4-(2-nitrovinil)benzeno (8 g, 44,17 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (20 ml) se añadió gota a gota a una solución de hidruro de litio y aluminio (1,6 g, 42,11 mmol, 1,00 equiv.) y tetrahidrofurano (30 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante aproximadamente 16 horas, y después se añadió agua (10 ml). Después de eliminar los sólidos por filtración, el filtrado se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para dar el producto del título en forma de un sólido de color amarillo (6 g, rendimiento = 93%). LC-MS: $m/z = 188 (\text{MH})^+$.

40

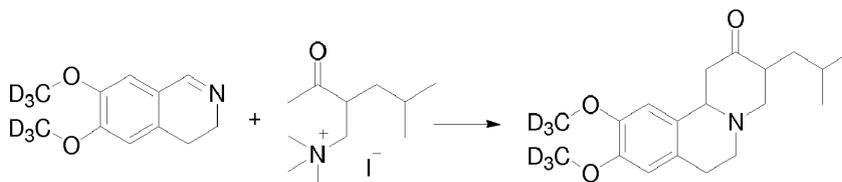
Etapa 4



45

6,7- d_6 -Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 1 se siguió, pero sustituyendo 2-(3,4-dimetoxifenil)etanamina por 2-(3,4- d_6 -dimetoxifenil)etanamina. El producto del título se aisló en forma de un aceite de color amarillo (20 g, rendimiento = 95%).

Etapa 5



- 5 3-Isobutil-9,10-*d*₆-dimetoxi-3,4,6,7-tetrahidro-1H-pirido[2,1-a]isoquinolin-2(11bH)-ona: El procedimiento del Ejemplo 1, Etapa 4 se siguió, pero sustituyendo 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina por 6,7-*d*₆-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina. El producto del título se aisló en forma de un sólido de color blanco (300 mg, rendimiento = 35%). 1H RMN (300 MHz, CDCl₃), δ 6,63 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 3,55(s, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 2,94-3,14 (m, 4H), 2,31-2,65 (m, 4H), 1,73-1,81 (t, 1H, J = 11,4), 1,33-1,39 (m, 1H), 0,99-1,06 (t, 1H, = 10,5), 0,79-0,85 (m, 6H) LC-MS: m/z = 326 (MH)⁺.

Los cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos descritos en el presente documento en comparación con sus análogos no enriquecidos isotópicamente pueden mostrarse usando los siguientes ensayos.

- 15 Ensayos de actividad biológica

Ensayo in vitro de estabilidad microsomal de hígado

- 20 Los ensayos de estabilidad microsomal de hígado se realizan a 1 mg por ml de proteína de microsomas de hígado con un sistema generador de NADPH en bicarbonato de sodio al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa 6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y cloruro de magnesio 3,3 mM). Los compuestos de ensayo se preparan como soluciones en acetonitrilo al 20%-agua y se añaden a la mezcla de ensayo (concentración final de ensayo de 5 microgramos por ml) y se incuban a 37 °C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo debe ser <1%. Se toman alícuotas (50 µl) en los tiempos 0, 15, 30, 45, y 60 minutos, y se diluyen con acetonitrilo enfriado en hielo (200 µl) para detener las reacciones. Las muestras se centrifugan a 12.000 RPM durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Los sobrenadantes se transfieren a tubos de microcentrífuga y se almacenan para análisis LC/MS/MS de la semivida de degradación de los compuestos de ensayo. Por lo tanto, se ha observado que el compuesto enriquecido en deuterio descrito en el presente documento que se ha probado en este ensayo mostró un aumento de la semivida de degradación en comparación con el fármaco no enriquecido isotópicamente. Las semividas de degradación de los Ejemplos 1 y 2 (tetrabenazina y *d*₆-tetrabenazina) se muestran en la Tabla 1.

Resultados del ensayo in vitro de estabilidad microsomal de hígado humano (HLM)

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

Metabolismo in vitro usando enzimas de citocromo P₄₅₀ humano

- 35 Las enzimas del citocromo P₄₅₀ se expresan a partir del ADNc humano correspondiente usando un sistema de expresión de baculovirus (BD Biosciences, San Jose, CA). Una mezcla de reacción de 0,25 mililitros 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 Fórmula I el compuesto no enriquecido isotópicamente correspondiente o patrón o control en 100 milimolar de fosfato de potasio (pH 7,4) se incubaba a 37 °C durante 20 minutos. Después de la incubación, la reacción se detiene mediante la adición de un disolvente apropiado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo 94%/ácido acético glacial 6%, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo al 94%/ácido acético glacial al 6%) y se centrifuga (10.000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analiza mediante HPLC/MS/MS.

Citocromo P ₄₅₀	Estándar
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina
CYP2B6	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(S)-mefenitoina
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Clorzoxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C]-ácido láurico

Inhibición de monoamino oxidasa A y recambio oxidativo

5 El procedimiento se realiza usando los métodos descritos por Weyler et al., Journal of Biological Chemistry 1985, 260, 13199-13207. La actividad de la monoamino oxidasa A se mide espectrofotométricamente controlando el aumento de absorbancia a 314 nm en la oxidación de quinuramina con la formación de 4-hidroxiquinolina. Las mediciones se realizan, a 30 °C, en tampón de fosfato sódico 50 mM, pH 7,2, que contiene Triton X-100 al 0,2% (tampón de ensayo de monoamino oxidasa), más quinuramina 1 mM, y la cantidad deseada de enzima en un volumen total de 1 ml.

10 Inhibición de monoamino oxidasa B y recambio oxidativo

El procedimiento se realiza como se describe en Uebelhack et al., Pharmacopsychiatry 1998, 31(5), 187-192.

15 Determinación de tetrabenazina y un metabolito activo mediante HPLC

El procedimiento se realiza como se describe en Roberts et al., Journal of Chromatography, Biomedical Applications 1981, 226(1), 175-82.

20 Ensayos farmacocinéticos de tetrabenazina y su metabolito principal en hombre y rata

El procedimiento se realiza como se describe en Mehvar, et al., Drug Metabolism and Disposition 1987, 15(2), 250-5.

Detección de metabolitos de tetrabenazina en animales y el hombre

25 El procedimiento se realiza como se describe en Schwartz, et al., Biochemical Pharmacology 1966, 15(5), 645-55.

Determinación por espectrometría de masas de tetrabenazina

30 El procedimiento se realiza como se describe en Jindal, et al., Journal of Chromatography, Biomedical Applications 1989, 493(2), 392-7.

Ensayo in vitro de unión a radioligando

35 El procedimiento se realiza como se describe en Scherman et al., Journal of Neurochemistry 1988, 50(4), 1131-36.

Ensayo in vitro de unión a radioligando

El procedimiento se realiza como se describe en Kilbourn et al., Synapse 2002, 43(3), 188-194.

40 Ensayo in vitro de unión a radioligando

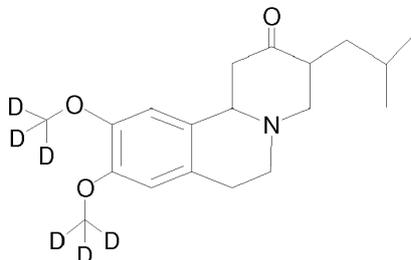
El procedimiento se realiza como se describe en Kilbourn et al., European Journal of Pharmacology 1997, 331(2-3), 161-68.

45 Ensayo de transporte de ³H-histamina

El procedimiento se realiza como se describe en Erickson et al., Journal of Molecular Neuroscience 1995, 6(4), 277-87.

REIVINDICACIONES

1. El compuesto



- 5
- o una sal del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno del movimiento hiperkinético crónico.
- 10 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno del movimiento hiperkinético crónico es síndrome de Tourette.
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno del movimiento hiperkinético crónico es discinesia tardía.
- 15 4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho trastorno del movimiento hiperkinético crónico es un tic.
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 junto con un agente terapéutico adicional.
- 20 6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en olanzapina y pimozida.
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que dicho agente terapéutico adicional se selecciona del grupo que consiste en benzodiazepinas, y antipsicóticos.
- 25 8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicha benzodiazepina se selecciona del grupo que consiste en alprazolam, adinazolam, bromazepam, camazepam, clobazam, clonazepam, clotiazepam, cloxazolam, diazepam, loflazepato de etilo, estizolam, fludiazepam, flunitrazepam, halazepam, ketazolam, lorazepam, medazepam, dazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, clorazepato potásico, pinazepam, prazepam, tofisopam, triazolam, temazepam, y clordiazepóxido.
- 30 9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que dicho antipsicótico se selecciona del grupo que consiste en clorpromazina, levomepromazina, promazina, acepromazina, triflupromazina, ciamemazina, clorproetazina, dixirazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, tiopropazato, trifluoperazina, acetofenazina, tioproperazina, butaperazina, perazina, periciazina, tioridazina, mesoridazina, pipotiazina, haloperidol, trifluoperidol, melperona, moperona, pipamperona, bromperidol, benperidol, droperidol, fluanisona, oxipertina, molindona, sertindol, ziprasidona, flupentixol, clopentixol, clorprotixeno, tiotixeno, zuclopentixol, fluspirileno, pimozida, penfluridol, loxapina, clozapina, olanzapina, quetiapina, tetrabenazina, sulpirida, sultoprida, tiaprida, remoxiprida, amisulprida, veraliprida, levosulpirida, litio, protipendilo, risperidona, clotiapina, mosapramina, zotepina, pripiprazol, y paliperidona.
- 35 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada posición representada como D tiene enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 10%.
- 45 11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada posición representada como D tiene enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 50%.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada posición representada como D tiene enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 90%.
- 50 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cada posición representada como D tiene enriquecimiento con deuterio de no menos de aproximadamente el 98%.