

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 948**

51 Int. Cl.:

C07C 217/74 (2006.01)

C07C 215/64 (2006.01)

C07D 265/16 (2006.01)

C07B 59/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2008 E 16179352 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3103790**

54 Título: **Fenetilamina sustituida con actividad serotoninérgica y/o norepinefrinérgica**

30 Prioridad:

15.03.2007 US 895049 P

15.06.2007 US 944399 P

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

14.12.2018

73 Titular/es:

AUSPEX PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1261 Liberty Way, Suite C
Vista, CA 92081-8356, US

72 Inventor/es:

GANT, THOMAS G.;
SEPEHR, SARSHAR y
WOO, SOON HYUNG

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 693 948 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

Fenetilamina sustituida con actividad serotoninérgica y/o norepinefrinérgica

5

CAMPO

10

15

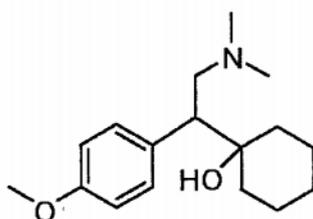
La presente descripción se refiere a inhibidores de la recaptación de neurotransmisores monoamínicos, así como a sales y profármacos de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, la síntesis química de los mismos, y el uso médico de dichos compuestos para el tratamiento y/o la gestión de trastornos psicotrónicos, el trastorno de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión, el trastorno por estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico, sofocos, la demencia senil, la migraña, el síndrome hepatopulmonar, el dolor crónico, el dolor nocisensible, el dolor neuropático, la retinopatía diabética dolorosa, la depresión bipolar, la apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, el trastorno disfórico premenstrual, la fobia social, el trastorno de ansiedad social, la incontinencia urinaria, la anorexia, la bulimia nerviosa, la obesidad, la isquemia, el traumatismo craneoencefálico, la sobrecarga de calcio en las células del cerebro, la drogodependencia, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y/o la eyaculación precoz.

ANTECEDENTES

20

25

La venlafaxina (Efexor), (1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol), es un agente terapéutico cuya eficacia se cree que se debe a la inhibición de la recaptación de serotonina y, potencialmente, la recaptación de norepinefrina en las células neuronales. La actividad de la norepinefrina supuestamente se modula a dosis más elevadas de venlafaxina que las necesarias para modular la actividad de la serotonina. La venlafaxina también posee el potencial de modular la actividad de la dopamina, aunque la interacción *in vitro* es débil y la relevancia clínica de esta interacción se desconoce. El principio activo se comercializa como mezcla racémica 50/50 de enantiómeros R y S.



Venlafaxina

30

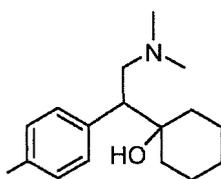
35

40

45

50

La venlafaxina se transforma *in vivo* mediante degradación oxidativa y por conjugación en varios metabolitos, de los cuales hay constancia de al menos 48. Entre las principales rutas metabólicas se incluyen el metabolismo de fase I, que ocasiona la desmetilación del oxígeno y/o nitrógeno, así como la hidroxilación del anillo de ciclohexilo, y el metabolismo de fase II, incluida la glucuronidación de metabolitos hidroxilados. Debido a que venlafaxina se metaboliza por isoenzimas del citocromo P450 expresados polimórficamente, incluidos los CYP 2C19 y 2D6, y debido a que puede actuar como un inhibidor del CYP2D6, su aplicación en polimedición es inevitablemente compleja y tiene el potencial de producir acontecimientos adversos. Estos CYP participan en el metabolismo de medicamentos que normalmente se recetan junto con la venlafaxina, lo que aumenta la variabilidad entre pacientes en términos de la respuesta a la polimedición. Un ejemplo de la necesidad crucial de mejorar la venlafaxina lo constituye la variabilidad observada entre pacientes para los «metabolizadores lentos», quienes, o bien tienen alelos de CYP2D6 defectuosos, o bien presentan una ausencia absoluta de expresión del CYP2D6. Estos pacientes no convierten la venlafaxina a su metabolito con potencia comparable, la O-desmetilvenlafaxina. La venlafaxina también adolece de una semivida ($T_{1/2}$) corta en comparación con la mayoría de inhibidores de la recaptación de serotonina. En las personas, la semivida de la venlafaxina es de ~5 horas, mientras que su metabolito activo tiene una $T_{1/2}$ de ~11 horas. A consecuencia de su semivida farmacológica de 5 - 11 horas, quienes toman venlafaxina presentan un riesgo significativo de síntomas debidos a la interrupción del tratamiento con inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) si la administración del fármaco se interrumpe de manera abrupta. Además, a fin de sortear su corta semivida, el fármaco se debe tomar de 2 a 3 veces al día. También se dispone de una formulación de liberación prolongada de la venlafaxina; sin embargo, esta no aumenta significativamente el efecto residual del fármaco al día siguiente. La mayoría de los demás inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) tienen semividas ≥ 24 horas. La semivida del metabolito activo principal, la O-desmetilvenlafaxina («ODV»), es más elevada que la del compuesto original; sin embargo, aun así, se desea y sería beneficioso aumentar la semivida de la ODV.



O-desmetilvenlafaxina

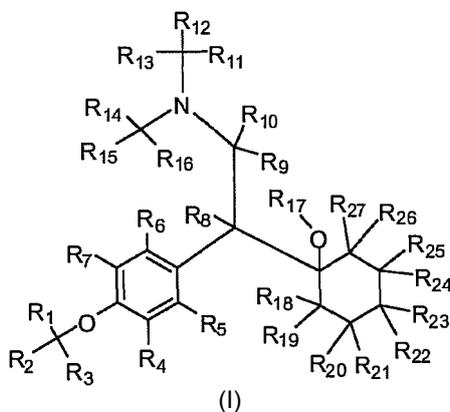
5

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a una sal de clorhidrato de d₉-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con las monoaminas.

10

En la presente memoria se describe una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto que tiene la fórmula estructural I:

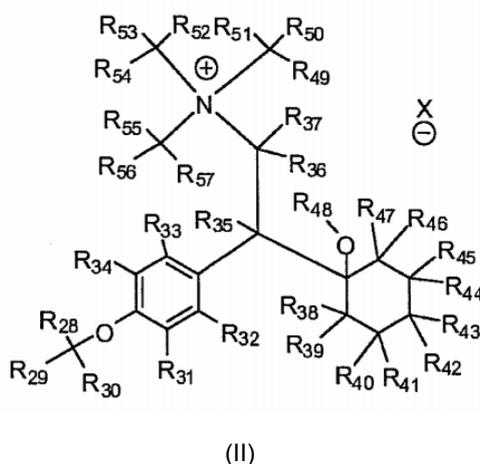


15

donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆ y R₂₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆ y R₂₇ es deuterio.

20

En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural II.

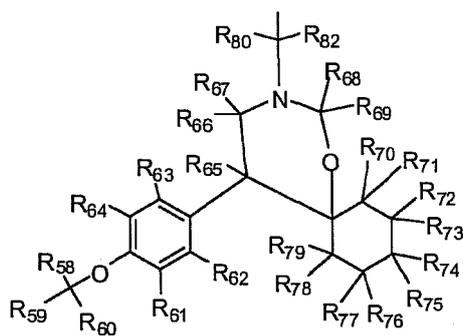


25

donde R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉, R₄₀, R₄₁, R₄₂, R₄₃, R₄₄, R₄₅, R₄₆, R₄₇, R₄₈, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ es deuterio; y X es un grupo saliente aniónico.

30

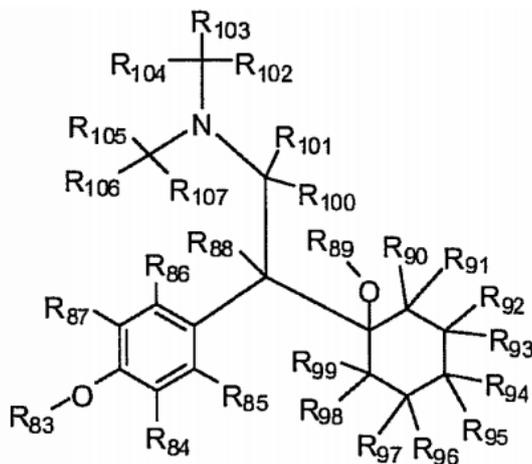
En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural III:



(III)

5 donde R₅₈, R₅₉, R₆₀, R₆₁, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁, R₇₂, R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆, R₇₇, R₇₈, R₇₉, R₈₀, R₈₁ y R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₅₈, R₅₉, R₆₀, R₆₁, R₆₂, R₆₃, R₆₄, R₆₅, R₆₆, R₆₇, R₆₈, R₆₉, R₇₀, R₇₁, R₇₂, R₇₃, R₇₄, R₇₅, R₇₆, R₇₇, R₇₈, R₇₉, R₈₀, R₈₁ y R₈₂ es deuterio.

10 En la presente memoria también se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural IV:



(IV)

15 donde R₈₃, R₈₄, R₈₅, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₀, R₉₁, R₉₂, R₉₃, R₉₄, R₉₅, R₉₆, R₉₇, R₉₈, R₉₉, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₈₃, R₈₄, R₈₅, R₈₆, R₈₇, R₈₈, R₈₉, R₉₀, R₉₁, R₉₂, R₉₃, R₉₄, R₉₅, R₉₆, R₉₇, R₉₈, R₉₉, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ es deuterio.

20 En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico; en combinación con uno o más excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

25 En la presente memoria también se describe un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno mediado por monoaminas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30 Además, en la presente memoria también se describe un método para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de los siguientes trastornos, incluidos, entre otros, trastornos psicotrópicos, el trastorno de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión, el trastorno por estrés posttraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico, los sofocos, la demencia senil, la migraña, el síndrome hepatopulmonar, el dolor crónico, el dolor nocisensible, el dolor neuropático, la retinopatía diabética dolorosa, la depresión bipolar, la apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, el trastorno disfórico premenstrual, la fobia social, el trastorno de ansiedad social, la incontinencia urinaria, la anorexia, la bulimia nerviosa, la obesidad, la isquemia, el traumatismo craneoencefálico, la sobrecarga de calcio en las células del cerebro, la drogodependencia, el síndrome de Gilles de la Tourette, el síndrome de Shy Drager, las crisis vasomotoras, el síndrome de fatiga crónica, la mejora cognitiva, el trastorno por déficit de atención con

hiperactividad, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y/o la eyaculación precoz, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

5 En la presente memoria también se describen métodos de modular una diana seleccionada del grupo que consiste en un receptor de la serotonina, un receptor de la norepinefrina, un transportador de la serotonina y un transportador de la norepinefrina.

10 En otro aspecto se aportan procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I como modulador de los receptores y/o transportadores de la serotonina y/o norepinefrina, u otros derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico como profármacos, isómeros individuales, y mezclas de isómeros o enantiómeros de los mismos.

15 En otro aspecto se aportan procesos para preparar una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto que tiene la fórmula estructural I.

En otro aspecto se aportan procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural II.

20 En otro aspecto se aportan procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural III.

En la presente memoria también se describe el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural II para la fabricación de un compuesto que tiene la fórmula estructural I.

25 En la presente memoria también se describe el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural III para la fabricación de un compuesto que tiene la fórmula estructural I.

30 En la presente memoria también se describen artículos de fabricación y kits que contienen los compuestos descritos en la presente memoria. A título de ejemplo únicamente, un kit o artículo de fabricación pueden incluir un recipiente (como una botella) con la cantidad deseada de al menos un compuesto (o composición farmacéutica de un compuesto) descrito en la presente memoria. Además, dicho kit o artículo de fabricación también pueden incluir instrucciones de uso de dicho compuesto (o composición farmacéutica de un compuesto) descrito en la presente memoria. Las instrucciones pueden estar unidas al recipiente, o se pueden incluir en un embalaje (como una caja o una bolsa de papel de aluminio o de plástico) que contiene el recipiente.

35 En otro aspecto se aporta el uso de al menos un compuesto descrito en la presente memoria para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en un animal en el que los receptores de la serotonina y/o la norepinefrina contribuyen a las características anatomopatológicas y/o la sintomatología del trastorno. En otra realización, dicho trastorno es, entre otros, un trastorno psicotrópico, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nocisensible, 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, traumatismo craneoencefálico, sobrecarga de calcio en las células del cerebro, drogodependencia, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy Drager, las crisis vasomotoras, síndrome de fatiga crónica, la mejora cognitiva, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y/o eyaculación precoz.

40 Se ha observado que las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una elevada cristalinidad, es decir, sustancialmente no tienen material amorfo. Dichas sales presentan la ventaja de que aportan resultados de administración más reproducibles. Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I son sustancialmente estables en lo que respecta a la higroscopicidad, lo que mitiga posibles problemas asociados a los cambios de peso del principio activo durante la fabricación de cápsulas o comprimidos. Las formas A-F del clorhidrato del compuesto con la fórmula I presentan la ventaja adicional de tener una escasa tendencia a formar mezclas viscosas a partir de soluciones acuosas concentradas al dejarlas en reposo. Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una elevada solubilidad cinética en agua, lo que simplifica la administración de dosis en agua y hace que sean adecuadas para formas farmacéuticas inyectables. Además, las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I caracterizadas por ser más solubles facilitan la disolución de formas farmacéuticas sólidas de manera oportuna. Todas estas ventajas están específicamente descritas en la presente memoria para todas las formas farmacéuticas, pautas de administración y usos terapéuticos descritos en la presente memoria forman [sic] los compuestos con la fórmula I.

50 Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una solubilidad cinética más elevada que la base libre del compuesto con la fórmula I. Además, las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I son más estables al aire y se pueden utilizar sin deliquesencia. En un aspecto se aportan compuestos con la fórmula I que se pueden almacenar al aire y utilizar sin deliquesencia, incluido durante períodos de más de 1 semana, más de 2 semanas, más de 1 mes, más de 2 meses, más de 3 meses y más de 6 meses.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

5 La Figura 1 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma A), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 34.

10 La Figura 2 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma B), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 35.

15 La Figura 3 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma C), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 36.

20 La Figura 4 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma D), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 37.

La Figura 5 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma E), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 38.

25 La Figura 6 es un espectro de difracción de rayos X de polvo del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma F), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 39.

30 La Figura 7 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma A), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 34.

35 La Figura 8 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma B), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 35.

La Figura 9 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma C), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 36.

40 La Figura 10 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma D), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 37.

45 La Figura 11 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma E), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 38.

50 La Figura 12 es un espectro de absorción infrarroja en estado sólido del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma F), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 39.

55 En la Figura 13 se muestra un análisis termogravimétrico (ATG) del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma B), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 35, se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y entonces, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

60 En la Figura 14 se muestra un análisis termogravimétrico (ATG) del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma C), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 36, se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y entonces, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

65 En la Figura 15 se muestra el análisis termogravimétrico (ATG) del clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma E), que se preparó y se aisló conforme al proceso descrito en el Ejemplo 38, se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y entonces, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5 Con el fin de facilitar la comprensión de la descripción expuesta en la presente memoria, más abajo se definen varios términos. Por lo general, la nomenclatura utilizada en la presente memoria y los procedimientos de laboratorio de química orgánica, química farmacéutica y farmacología descritos en la presente memoria son bien conocidos y utilizados habitualmente en la técnica. En el caso de que exista una pluralidad de definiciones para un término utilizado en la presente memoria, las definiciones que se aporten en esta sección prevalecerán a menos que se indique de otro modo.

10 Como se utiliza en la presente memoria, las formas en singular «un», «uno», «una», «el» y «la» pueden hacer referencia a los artículos en plural, a menos que se indique de otro modo.

15 El término «sujeto» hace referencia a un animal, incluidos, entre otros, un primate (por ejemplo, persona, mono, chimpancé, gorila, etc.), roedores (por ejemplo, ratas, ratones, jerbos, hámsters, hurones, etc.), lagomorfos, porcinos (por ejemplo, cerdo, cerdo enano), equinos, caninos, felinos, etc. Los términos «sujeto» y «paciente» se usan de manera intercambiable en la presente memoria para hacer referencia, por ejemplo, a un sujeto mamífero, como un paciente que es una persona.

20 Con los términos «tratar» y «tratamiento» se pretende incluir el alivio o la eliminación de un trastorno; o uno o más de los síntomas asociados al trastorno; o mitigar o erradicar la causa o causas del propio trastorno.

25 Los términos «prevenir» y «prevención» hacen referencia a un método para retrasar o prevenir la aparición de un trastorno; y/o sus síntomas asociados, impidiendo que un sujeto contraiga un trastorno o reduciendo el riesgo del sujeto de contraer un trastorno.

30 El término «cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico» hace referencia a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra, es suficiente para prevenir el desarrollo de, o aliviar en parte, uno o más de los síntomas del trastorno que se está tratando. El término «cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico» también hace referencia a la cantidad de un compuesto que es suficiente para suscitar en una célula, tejido, sistema, animal o persona la respuesta biológica o médica que un investigador, veterinario, médico o facultativo desean obtener.

35 Los términos «vehículo aceptable desde el punto de vista farmacéutico», «excipiente aceptable desde el punto de vista farmacéutico», «vehículo aceptable desde el punto de vista fisiológico» o «excipiente aceptable desde el punto de vista fisiológico» hacen referencia a un material, composición o vehículo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como un material de relleno líquido o sólido, un diluyente, un excipiente, un disolvente o un material de encapsulación. Cada componente debe ser «aceptable desde el punto de vista farmacéutico» en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de una formulación farmacéutica. También debe ser adecuado para su uso en contacto con tejidos u órganos de personas y animales sin una toxicidad, irritación, respuesta alérgica o inmunogenicidad excesivas, ni otros problemas o complicaciones, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable. Véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21.^a edición; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, Pensilvania, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5.^a edición; Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; y *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3.^a edición; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, Florida, 2004).

45 El término «enriquecimiento con deuterio» hace referencia al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición determinada en una molécula en el lugar de un hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento con deuterio de un 1% en una posición determinada significa que un 1% de las moléculas en una muestra determinada contienen deuterio en la posición especificada. Debido a que la distribución del deuterio en la naturaleza es de aproximadamente un 0,0156%, el enriquecimiento con deuterio en cualquier posición de un compuesto sintetizado con productos de partida no enriquecidos es de aproximadamente un 0,0156%. El enriquecimiento con deuterio se puede determinar mediante métodos analíticos convencionales que los expertos en la técnica conocen, incluidos espectrometría de masas y espectroscopia de resonancia magnética nuclear.

55 El término «es/son deuterio», cuando se utiliza para describir una posición determinada en una molécula, como R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅ y R₂₆, o el símbolo «D», cuando se utiliza para representar una posición determinada en un dibujo de una estructura molecular, significa que la posición especificada está enriquecida con deuterio por encima de la distribución de deuterio en la naturaleza. En una realización, el enriquecimiento con deuterio es de no menos de aproximadamente un 1%, en otra, de no menos de aproximadamente un 5%, en otra, de no menos de aproximadamente un 10%, en otra, de no menos de aproximadamente un 20%, en otra, de no menos de aproximadamente un 50%, en otra, de no menos de aproximadamente un 70%, en otra, de no menos de aproximadamente un 80%, en otra, de no menos de aproximadamente un 90%, y en otra, de no menos de aproximadamente un 98% de deuterio en la posición especificada.

El término «enriquecimiento isotópico» hace referencia al porcentaje de incorporación del isótopo menos prevalente de un elemento en una posición determinada de una molécula en el lugar del isótopo más prevalente del elemento.

5 El término «no enriquecido/a isotópicamente» hace referencia a una molécula en la que los porcentajes de diversos isótopos es sustancialmente el mismo que los porcentajes en la molécula de origen natural.

10 Los términos «sustancialmente puro» y «sustancialmente homogéneo» significan lo suficientemente homogéneo como para no presentar impurezas fácilmente detectables por métodos analíticos convencionales utilizados por los expertos en la técnica, incluidos, entre otros, cromatografía en capa fina (CCF), electroforesis en gel, cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), espectroscopia infrarroja (IR), cromatografía de gases (CG), espectroscopia ultravioleta (UV), resonancia magnética nuclear (RMN), espectroscopia de fuerza atómica y espectrometría de masas (EM); o lo suficientemente puro como para que una purificación adicional no altere de manera detectable las propiedades físicas y químicas, ni las propiedades biológicas y farmacológicas, como la actividad enzimática y biológica de la sustancia. En determinadas realizaciones, «sustancialmente puro» o «sustancialmente homogéneo» hace referencia a una colección de moléculas, donde al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90%, al menos aproximadamente un 95%, al menos aproximadamente un 98%, al menos aproximadamente un 99% o al menos aproximadamente un 99,5% de las moléculas son un único compuesto, incluidos una mezcla racémica o un estereoisómero único del mismo, según se determina mediante métodos analíticos convencionales.

20 Por el término «aproximadamente» se entiende un error aceptable para un valor determinado, que depende en parte del modo en que el valor se mide o se determina. En determinadas realizaciones, «aproximadamente» puede significar 1 o más desviaciones estándar.

25 El término «principio activo» hace referencia a un compuesto que se administra solo o junto con uno o más excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico a un sujeto para tratar, prevenir o paliar uno o más síntomas de un trastorno.

30 Los términos «fármaco», «agente terapéutico» y «agente quimioterapéutico» hacen referencia a un compuesto, o a una composición farmacéutica del mismo, que se administra a un sujeto para tratar, prevenir o aliviar uno o más síntomas de un trastorno.

35 El término «trastorno» como se utiliza en la presente memoria por lo general se pretende que sea sinónimo de los términos «enfermedad», «síndrome» y «dolencia» (como en dolencia médica), y se utiliza de manera intercambiable con estos. Todos estos términos indican un estado anormal del organismo, o de una de sus partes, que afecta al funcionamiento normal y que se suele manifestar por signos y síntomas distintivos.

40 El término «excipiente de liberación controlada» hace referencia a un excipiente cuya función principal es modificar la duración o el lugar de la liberación del principio activo desde una forma farmacéutica en comparación con una forma farmacéutica convencional de liberación inmediata.

45 El término «excipiente de liberación no controlada» hace referencia a un excipiente cuya función principal no incluye modificar la duración o el lugar de la liberación del principio activo desde una forma farmacéutica en comparación con una forma farmacéutica convencional de liberación inmediata.

50 El término «sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico» hace referencia a una sal preparada mediante la puesta en contacto de un compuesto que tiene un grupo funcional básico con un ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

55 Los términos «modulador de los receptores y/o transportadores de la serotonina y/o la norepinefrina» y «SNRI» (por sus siglas en inglés) son intercambiables y hacen referencia a un compuesto que puede actuar como un inhibidor o un antagonista de un receptor y/o un transportador de la serotonina, y/o un receptor y/o un transportador de la norepinefrina.

60 El término «trastorno mediado por monoaminas» hace referencia a un trastorno que se caracteriza por niveles anormales de serotonina y/o norepinefrina, y cuando los niveles de estos neurotransmisores se modifican, se mitigan otros procesos biológicos anormales. Un trastorno mediado por monoaminas puede estar mediado completa o parcialmente por receptores y/o transportadores anómalos de la serotonina y/o la norepinefrina. En concreto, un trastorno mediado por monoaminas es aquel en el que la modulación de la actividad de recaptación de serotonina y norepinefrina produce cierto efecto en la dolencia, trastorno o enfermedad subyacentes, por ejemplo, la administración de un SNRI produce cierta mejora en al menos algunos de los pacientes que reciben el tratamiento.

65 Los términos «halógeno» o «haluro» incluyen al flúor, cloro, bromo y yodo.

El término «grupo saliente» hace referencia a cualquier átomo (o grupo de átomos) que es estable en su forma aniónica o neutra después de haber sido desplazado por un nucleófilo y como tal, resultaría obvio a un experto con conocimientos en la materia. En la definición de «grupo saliente» se incluyen, entre otros el agua, el metanol, el etanol, el cloruro, el bromuro, el yoduro, alquilsulfonatos, como por ejemplo metanosulfonato, etanosulfonato, etc., arilsulfonatos, como por ejemplo bencenosulfonato, toilsulfonato, etc., perhaloalcanosulfonatos, como por ejemplo trifluorometanosulfonato, triclorometanosulfonato, etc., alquilcarboxilatos, como por ejemplo acetato, etc., perhaloalquilcarboxilatos, como por ejemplo trifluoroacetato, tricloroacetato, etc., arilcarboxilatos, como por ejemplo benzoato, etc., aniones de *N*-hidroxiimida, como por ejemplo anión de *N*-hidroximaleimida, anión de *N*-hidroxisuccinimida, anión de *N*-hidroxitallimida, anión de *N*-hidroxisulfosuccinimida, etc.

El término «grupo protector» o «grupo protector eliminable» hace referencia a un grupo que, cuando está unido a un grupo funcional, como el átomo de oxígeno de un grupo hidroxilo o carboxilo, o el átomo de nitrógeno de un grupo amino, evita que tengan lugar reacciones en ese grupo funcional, y que se puede eliminar mediante un paso convencional químico o enzimático para restablecer el grupo funcional (Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3.^a ed., John Wiley & Sons, Nueva York, 1999).

Habida cuenta de los fines descritos en la presente descripción, todas las referencias a grupos «alquilo» y «arilo», o a cualquier grupo que normalmente contenga enlaces C-H, puede incluir parcialmente o en su totalidad versiones deuteradas según sea necesario para lograr las mejoras expuestas en la presente memoria.

Cuando la notación $R_{(n)} - R_{(n+x)}$ se utiliza para representar un intervalo de grupos R consecutivos, lo que significa es que todos los grupos R de en medio y dichos R grupos están comprendidos en dicha notación. Por ejemplo, R_1-R_{27} equivale a $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{25}, R_{26}$ y R_{27} .

Cuando el término «más elevado» se utiliza para comparar un determinado efecto o propiedad de un compuesto enriquecido isotópicamente (por ejemplo, deuterado) con los del compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente, lo que se entiende es que dicho efecto o propiedad ha aumentado en más de aproximadamente un 5%, en más de aproximadamente un 10%, en más de aproximadamente un 20%, en más de aproximadamente un 30%, en más de aproximadamente un 40% o en más de aproximadamente un 50% con respecto al compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente. De manera similar, cuando el término «más bajo» se utiliza para comparar un determinado efecto o propiedad de un compuesto enriquecido isotópicamente (por ejemplo, deuterado) con los del compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente, lo que se entiende es que dicho efecto o propiedad ha disminuido en más de aproximadamente un 5%, en más de aproximadamente un 10%, en más de aproximadamente un 20%, en más de aproximadamente un 30%, en más de aproximadamente un 40% o en más de aproximadamente un 50% con respecto al compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

Efecto isotópico cinético del deuterio

En un intento de eliminar las sustancias exógenas, como agentes terapéuticos, del sistema circulatorio, el cuerpo del animal expresa diversas enzimas, como las enzimas del citocromo P450 o CYP, esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para que reaccionen con estas sustancias exógenas y las transformen en intermedios o metabolitos más polares que se excretan por los riñones. Algunas de las reacciones metabólicas más habituales de los compuestos farmacéuticos suponen la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o a un enlace π carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles de toxicidad aguda y a largo plazo, farmacocinéticos y farmacodinámicos sustancialmente distintos a los de los compuestos originales. Para la mayoría de los fármacos, dichas oxidaciones son por lo general rápidas y, en última instancia, ocasionan la administración de dosis múltiples o elevadas a diario.

La relación entre la energía de activación y la velocidad de la reacción se puede cuantificar mediante la ecuación de Arrhenius, $k = Ae^{E_{act}/TR}$, donde E_{act} es la energía de activación, T es la temperatura, R es la constante molar de los gases, k es la constante de velocidad de la reacción y A (factor de frecuencia) es una constante específica para cada reacción que depende de la probabilidad de que las moléculas colisionen en la orientación correcta. Según la ecuación de Arrhenius, la fracción de moléculas que posee suficiente energía para superar una barrera de energía, es decir, aquellas con una energía al menos igual a la energía de activación, depende exponencialmente de la relación energía de activación/energía térmica, la cantidad promedio de energía térmica que las moléculas poseen a una temperatura determinada.

El estado de transición de una reacción dura muy poco (del orden de 10^{-14} s) en la ruta de la reacción, y durante este los enlaces originales están alargados al máximo. Por definición, la energía de activación (E_{act}) de una reacción es la energía necesaria para alcanzar el estado de transición de esa reacción. Las reacciones que suponen pasos múltiples inevitablemente tendrán varios estados de transición y, en estos casos, la energía de activación de la reacción será igual a la diferencia de energía entre los reactivos y el estado de transición más inestable. Una vez se alcanza el estado de transición, las moléculas pueden, o bien revertir, formando así de nuevo los reactivos originales, o bien formar enlaces

nuevos para dar los productos. Esta dicotomía es posible porque ambas rutas, tanto la directa como la inversa, producen la liberación de energía. Un catalizador facilita un proceso de reacción al disminuir la energía de activación que conduce al estado de transición. Las enzimas constituyen ejemplos de catalizadores biológicos que reducen la energía necesaria para alcanzar un determinado estado de transición.

Un enlace carbono-hidrógeno es por naturaleza un enlace químico covalente. Dicho enlace se forma cuando dos átomos con una electronegatividad similar comparten algunos de sus electrones de valencia, de manera que se crea una fuerza que mantiene a los átomos unidos. Esta fuerza de enlace se puede cuantificar y se expresa en unidades de energía, y como tal, los enlaces covalentes entre diversos átomos se pueden clasificar con base en la cantidad de energía que se debe aplicar al enlace para romperlo o para separar los dos átomos.

La fuerza de enlace es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado fundamental del enlace. Esta energía vibracional, que también se conoce como energía vibracional del punto cero, depende de la masa de los átomos que forman el enlace. El valor absoluto de la energía vibracional del punto cero aumenta a medida que la masa de uno de los átomos o de los dos átomos que forman el enlace aumenta. Debido a que la masa del deuterio (D) es el doble de la del hidrógeno (H), cabe esperar que un enlace C-D sea más fuerte que el enlace C-H correspondiente. Los compuestos con enlaces C-D son con frecuencia indefinidamente estables en H₂O, y se han utilizado ampliamente en estudios isotópicos. Si un enlace C-H se rompe durante un paso determinante de la velocidad de una reacción química (es decir, el paso cuyo estado de transición tiene la energía más elevada), entonces sustituir ese hidrógeno por un deuterio producirá una disminución de la velocidad de la reacción y el proceso será más lento. Este fenómeno se conoce como el efecto isotópico cinético del deuterio. La magnitud del efecto isotópico cinético del deuterio se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción determinada en la que un enlace C-H se rompe, y la misma reacción en la que el hidrógeno se ha sustituido por deuterio. El efecto isotópico cinético del deuterio puede variar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) hasta cifras muy elevadas, como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser al menos cincuenta veces más lenta cuando el hidrógeno se ha sustituido por deuterio. Los valores elevados de efecto isotópico cinético del deuterio se pueden deber en parte a un fenómeno conocido como efecto túnel, el cual es consecuencia del principio de incertidumbre. El efecto túnel se atribuye a la baja masa del átomo de hidrógeno, y tiene lugar porque los estados de transición en los que interviene un protón a veces se pueden formar sin la energía de activación requerida. Debido a que la masa del deuterio es superior a la del hidrógeno, estadísticamente hablando tiene una probabilidad mucho más baja de presentar este fenómeno. La sustitución del hidrógeno con tritio produce un enlace aún más fuerte que con deuterio y da efectos isotópicos numéricamente más apreciables.

El deuterio (D), descubierto en 1932 por Urey, es un isótopo del hidrógeno estable y no radioactivo. Fue el primer isótopo que se aisló a partir de su elemento en forma pura, su masa es doble de la del hidrógeno, y representa aproximadamente un 0,02% de la masa total de hidrógeno (en el sentido en que se utiliza aquí significa todos los isótopos del hidrógeno) del planeta. Cuando dos átomos de deuterio forman un enlace con un átomo de oxígeno, se forma óxido de deuterio (D₂O o «agua pesada»). D₂O tiene el mismo aspecto y sabor que el H₂O, pero sus propiedades físicas son distintas. Su punto de ebullición es 101,41 °C y se congela a 3,79 °C. Su capacidad calorífica, calor de fusión, calor de vaporización y entropía son todos más elevados que los del H₂O. Es más viscoso y tiene propiedades de solubilización distintas a las del H₂O.

Cuando se administra D₂O puro a roedores, este se absorbe inmediatamente y alcanza un nivel de equilibrio que suele ser aproximadamente un 80% de la concentración de lo que se consumió. La cantidad de deuterio necesaria para inducir toxicidad es extremadamente elevada. Cuando de un 0% hasta un 15% del agua del organismo se reemplaza con D₂O, los animales están sanos, pero no pueden engordar con la misma rapidez que el grupo de control (no tratado). Cuando de aproximadamente un 15% a aproximadamente un 20% del agua del cuerpo se reemplaza con D₂O, los animales se ponen nerviosos. Cuando de aproximadamente un 20% a aproximadamente un 25% del agua del cuerpo se reemplaza con D₂O, los animales están tan nerviosos que presentan convulsiones frecuentes cuando se les estimula. Aparecen lesiones cutáneas, úlceras en las patas y el hocico, y necrosis en las colas. Los animales también se vuelven muy agresivos; y los machos se vuelven muy difíciles de controlar. Cuando aproximadamente un 30% del agua del cuerpo se reemplaza con D₂O, los animales no quieren comer y entran en estado comatoso. Cuando la sustitución con D₂O es de aproximadamente un 30% a aproximadamente un 35%, su peso corporal desciende acusadamente, la tasa metabólica desciende muy por debajo de lo normal y tienen lugar fallecimientos. Los efectos son reversibles a menos que se haya perdido más de un 30% del peso corporal anterior debido al D₂O. Los estudios también muestran que el uso de D₂O puede retrasar el crecimiento de células cancerígenas y aumentar la citotoxicidad de determinados agentes antineoplásicos.

El tritio (T) es un isótopo radioactivo del hidrógeno que se utiliza en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. Mezclar tritio con una sustancia luminiscente aporta una fuente de luz continua, una técnica que se suele utilizar en relojes de pulsera, brújulas, puntos de mira de rifles y señales de salida. Fue descubierto por Rutherford, Olifant y Harteck en 1934, y se produce de manera natural en la atmósfera superior cuando los rayos cósmicos reaccionan con moléculas de H₂. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y un peso atómico de casi 3. Está presente de manera natural en el ambiente en concentraciones muy bajas, normalmente como T₂O, un líquido incoloro e inodoro. El tritio se desintegra lentamente (período de semidesintegración = 12,3 años) y emite partículas β de baja energía que no pueden penetrar la capa más externa de la piel humana. El principal peligro

asociado a este isótopo es la exposición interna, aunque hay que ingerirlo en grandes cantidades para que suponga un riesgo importante para la salud. En comparación con el deuterio, la cantidad de tritio que se puede consumir antes de alcanzar un nivel peligroso es menor.

5 La deuteración de fármacos para mejorar la farmacocinética (FC), la farmacodinámica (FD) y los perfiles de toxicidad ya se había demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Por ejemplo, el efecto isotópico cinético del deuterio se utilizó para disminuir la hepatotoxicidad del halotano supuestamente limitando la producción de especies reactivas, como cloruro de trifluoroacetilo. Sin embargo, es posible que este método no sea aplicable a todas las clases de fármacos. Por ejemplo, la incorporación de deuterio puede producir un cambio metabólico. Según el concepto de cambio metabólico, las sustancias exógenas, cuando son atrapadas por enzimas de fase I, se pueden unir temporalmente y volverse a unir en diversas conformaciones antes de la reacción química (por ejemplo, oxidación). Esta hipótesis está respaldada por el tamaño relativamente grande de las cavidades de unión de muchas enzimas de fase I y por la naturaleza promiscua de muchas reacciones metabólicas. El cambio metabólico puede potencialmente producir proporciones distintas de metabolitos conocidos, así como de metabolitos completamente nuevos. Este nuevo perfil metabólico puede conferir una mayor o menor toxicidad. Dichos escollos no son obvios ni predecibles *a priori* para ninguna clase de fármacos.

Derivados deuterados de la fenetilamina

20 La venlafaxina es un SNRI basado en una fenetilamina sustituida. La distribución de isótopos del hidrógeno en los enlaces carbono-hidrógeno de la venlafaxina es la que se encuentra de manera natural, a saber, ^1H o protio (aproximadamente 99,9844%), ^2H o deuterio (aproximadamente 0,0156%), y ^3H o tritio (en el intervalo de entre aproximadamente 0,5 y 67 átomos de tritio por cada 1018 átomos de protio). Los niveles más elevados de incorporación de deuterio pueden producir un efecto isotópico cinético detectable que podría afectar a la farmacocinética, y a los perfiles farmacológicos y/o toxicológicos de dichos SNRI en comparación con el compuesto que tiene niveles naturales de deuterio.

30 El enfoque novedoso descrito en la presente memoria para diseñar y sintetizar análogos nuevos de la venlafaxina y compuestos relacionados mediante la incorporación de deuterio puede generar nuevos inhibidores de la recaptación de monoaminas con mejoras inesperadas y no obvias en las propiedades farmacológicas, farmacocinéticas y toxicológicas en comparación con los inhibidores de la recaptación de monoaminas no enriquecidos isotópicamente.

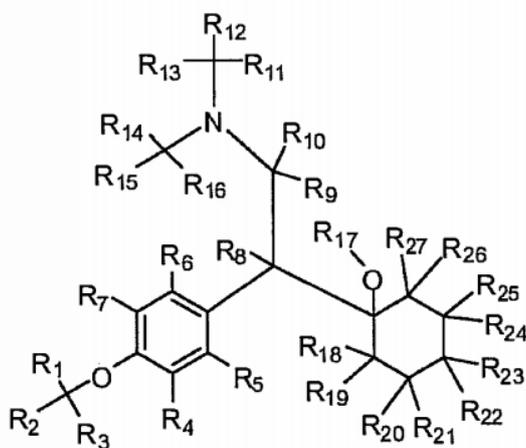
35 En la actualidad se sabe que tanto los grupos *N*-metilo como el único *O*-metilo, así como varios sitios en el anillo de ciclohexilo de la venlafaxina, son sitios de metabolismo del citocromo P450. No se conocen las toxicidades de todos los metabolitos resultantes. Además, debido a que los CYP expresados polimórficamente, como 2C19 y 2D6, oxidan la venlafaxina, y debido a que la venlafaxina inhibe el CYP2D6 expresado polimórficamente, la prevención de dichas interacciones disminuye la variabilidad entre pacientes, disminuye las interacciones fármaco-fármaco, aumenta la $T_{1/2}$, disminuye la C_{\max} necesaria y mejora otros parámetros de ADMET. Por ejemplo, la semivida de la venlafaxina es de 3 - 7 horas. El metabolito equipotente, la venlafaxina *O*-desmetilada (ODV), tiene una semivida promedio de 11 horas. Se pueden utilizar diversas distribuciones de deuteración para: a) alterar la relación de metabolitos activos; b) reducir el nivel de metabolitos no deseados o eliminarlos; c) aumentar la semivida del fármaco original; y/o d) aumentar la semivida de los metabolitos activos, y crear un fármaco más eficaz y seguro para la polimedicación, tanto si la polimedicación es intencional como si no. A menudo se recetan dosis elevadas de venlafaxina con el fin de alcanzar niveles con los que se pueda inhibir la recaptación de norepinefrina. Por desgracia, las dosis elevadas también se asocian a la hipertensión. Debido a que estos fenómenos se asocian al agente farmacéutico y no a la diana farmacológica, en teoría se pueden separar aumentando la semivida, permitiendo así dosis en un intervalo que disminuye la C_{\max} y de este modo, se puede evitar que se desencadene el mecanismo que produce la hipertensión. Para ilustrar mejor este punto, se sabe que la venlafaxina muestra una cinética lineal en el intervalo de dosis más bajas, 75 mg/día, pero muestra una cinética no lineal en el intervalo de dosis más elevadas, ~400 mg/día, como resultado de la saturación de los mecanismos de aclaramiento. Esta ausencia de linealidad produce una curva dosis-respuesta ascendente, en lugar de plana, para la venlafaxina. El enfoque de la deuteración posee un elevado potencial de ralentizar el metabolismo a través del mecanismo saturado previamente mencionado, lo que conduce a respuestas de ADMET lineales y más predecibles en todo el intervalo de dosis (que también serían más bajas mediante esta invención). Ello se traduce en una menor variabilidad entre pacientes en lo que respecta a los efectos de hipertensión.

55 Los compuestos descritos en la presente memoria tienen el potencial de mantener de manera singular los aspectos beneficiosos de los fármacos no enriquecidos isotópicamente a la vez que sustancialmente aumentan la semivida ($T_{1/2}$) y, por lo tanto, disminuyen la concentración plasmática máxima (C_{\max}) de la dosis mínima eficaz, disminuyen la dosis eficaz y por consiguiente, disminuyen la toxicidad no relacionada con los mecanismos y/o la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco. Estos fármacos también poseen un elevado potencial de reducir el coste de mercancías debido a la facilidad de encontrar fuentes a precios bajos de reactivos deuterados, en combinación con el potencial previamente mencionado de disminuir la dosis terapéutica. Se ha descubierto que la deuteración en los grupos *N*-metilo y *O*-metilo por separado, la deuteración en los grupos *N*-metilo y *O*-metilo de manera conjunta, o la deuteración en sitios adicionales que son lábiles debido al cambio metabólico son eficaces para lograr algunos de los objetivos descritos en la presente memoria.

5 En las siguientes realizaciones más abajo, se proporcionan otras realizaciones de cada una, donde cada compuesto puede ser sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.

10 En las siguientes realizaciones más abajo, también se proporcionan otras realizaciones de cada una, donde al menos uno de cada grupo R designado independientemente para ser deuterio está enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 1%, en no menos de aproximadamente un 5%, en no menos de aproximadamente un 10%, en no menos de aproximadamente un 20%, en no menos de aproximadamente un 50%, en no menos de aproximadamente un 70%, en no menos de aproximadamente un 80%, en no menos de aproximadamente un 90%, en no menos de aproximadamente un 95% o en no menos de aproximadamente un 98%.

15 En una realización, en la presente memoria se describe una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



(I)

20

donde R₁-R₂₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₁-R₂₇ es deuterio.

25

En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es deuterio.

En otra realización más, R₁, R₂ y R₃ son deuterio.

30

En otra realización más, al menos uno de R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es deuterio.

En otra realización más, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son deuterio.

35

En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es deuterio.

En otra realización más, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ es deuterio.

40

En otra realización más, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ es deuterio.

En otra realización más, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son deuterio.

45

En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂ y R₃ es deuterio; y R₄-R₂₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁, R₂ y R₃ son deuterio; y R₄-R₂₇ son hidrógeno.

ES 2 693 948 T3

En otra realización más, al menos uno de R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₄-R₁₀ y R₁₄-R₂₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son deuterio; y R₁, R₂, R₃, R₄-R₁₀ y R₁₄-R₂₇ son hidrógeno.

5 En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ es deuterio; y R₄-R₁₀ y R₁₄-R₂₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂ y R₁₃ son deuterio; y R₄-R₁₀ y R₁₄-R₂₇ son hidrógeno.

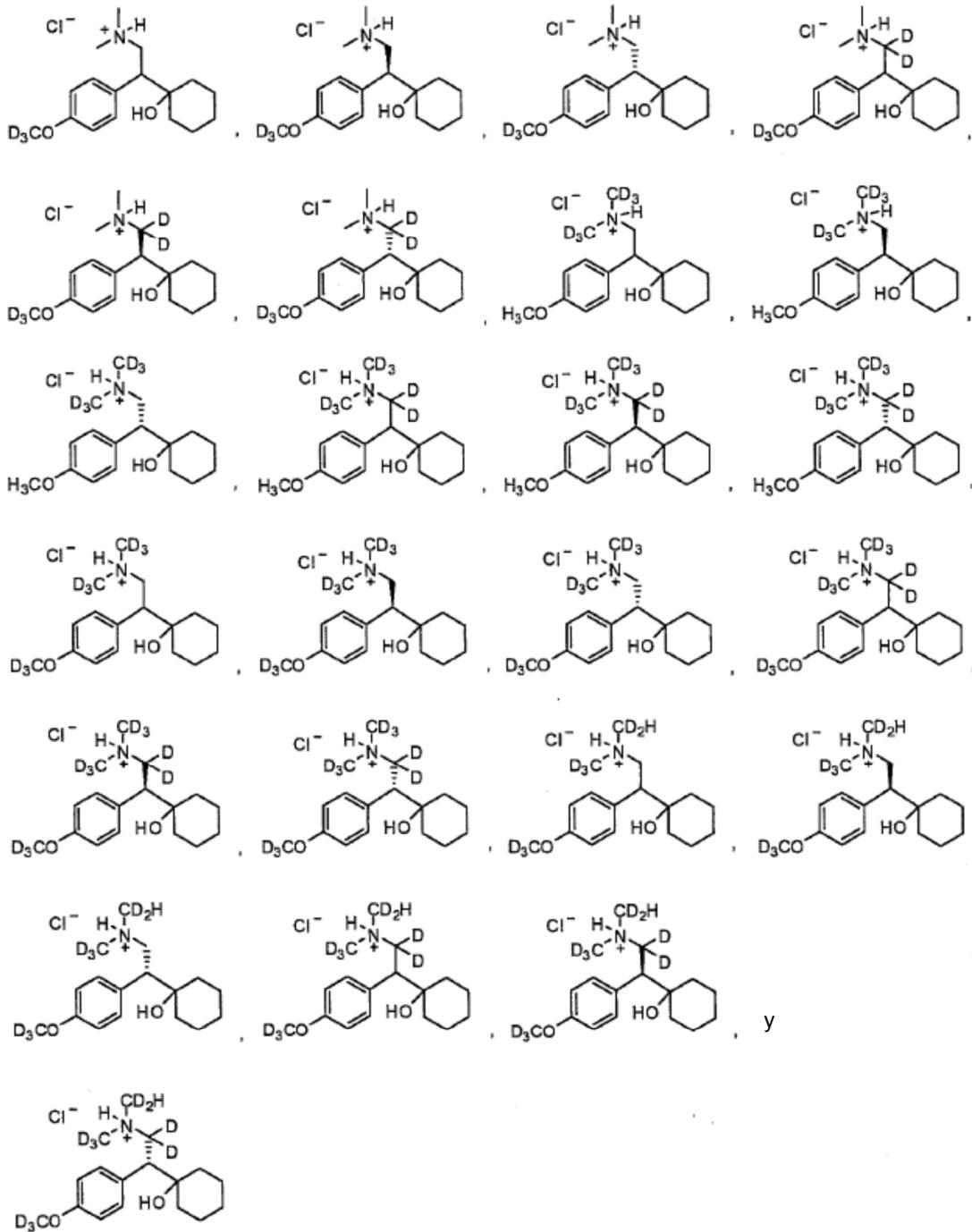
10 En otra realización más, al menos uno de R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ es deuterio; y R₁-R₁₀ y R₁₇-R₂₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son deuterio; y R₁-R₁₀ y R₁₇-R₂₇ son hidrógeno.

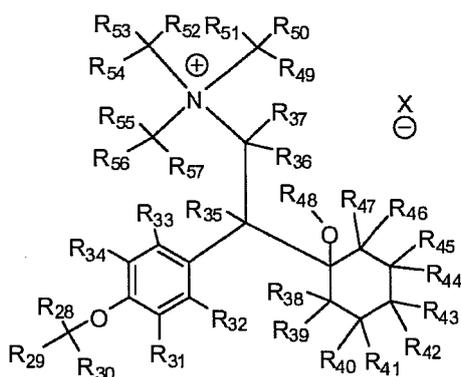
15 En otra realización más, al menos uno de R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ es deuterio; y R₄-R₁₀ y R₁₇-R₂₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆ son deuterio; y R₄-R₁₀ y R₁₇-R₂₇ son hidrógeno.

20 En otra realización más, una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

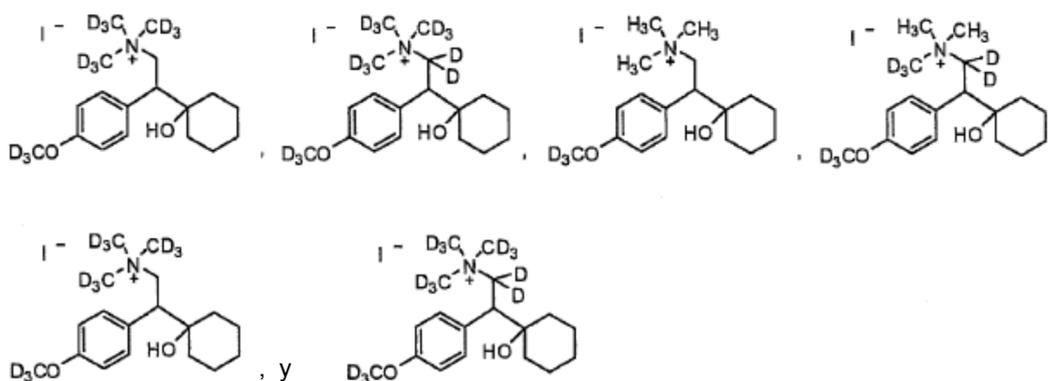


En una realización, en la presente memoria se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural II:

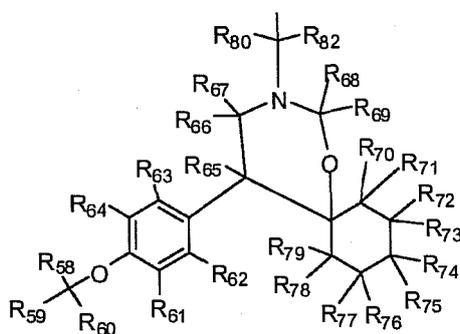


(II)

- 5 donde R₂₈-R₅₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₂₈-R₅₇ es deuterio; y X es un grupo saliente aniónico.
- 10 En otra realización más, al menos uno de R₂₈, R₂₉ y R₃₀ es deuterio.
- En otra realización más, R₂₈, R₂₉ y R₃₀ son deuterio.
- En otra realización más, al menos uno de R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ es deuterio.
- 15 En otra realización más, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ son deuterio.
- En otra realización más, al menos uno de R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ es deuterio.
- 20 En otra realización más, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ son deuterio.
- En otra realización más, al menos uno de R₂₈, R₂₉ y R₃₀ es deuterio; y R₃₁-R₅₇ son hidrógeno.
- En otra realización más, R₂₈, R₂₉ y R₃₀ son deuterio; y R₃₁-R₅₇ son hidrógeno.
- 25 En otra realización más, al menos uno de R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ es deuterio; y R₂₈-R₄₈ son hidrógeno.
- En otra realización más, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ son deuterio; y R₂₈-R₄₈ son hidrógeno.
- 30 En otra realización más, al menos uno de R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ son deuterio; y R₂₈-R₄₈ son hidrógeno.
- En otra realización más, al menos uno de R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇ son deuterio; y R₃₁-R₄₈ son hidrógeno.
- 35 En una realización, X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilsulfonato, arilsulfonato, perhaloalcanosulfonato, CH₃OSO₃⁻ y CD₃OSO₃⁻.
- En otra realización, X es yoduro.
- 40 En otra realización más, un compuesto tiene una fórmula estructural que se selecciona del grupo que consiste en:



En una realización, en la presente memoria se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural III:



(III)

5

10 donde R_{58} - R_{82} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R_{58} - R_{82} es deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R_{58} , R_{59} y R_{60} es deuterio.

15

En otra realización más, R_{58} , R_{59} y R_{60} son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} es deuterio.

20

En otra realización más, R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} es deuterio.

En otra realización más, R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} son deuterio.

25

En otra realización más, al menos uno de R_{58} , R_{59} y R_{60} es deuterio; y R_{61} - R_{82} son hidrógeno.

En otra realización más, R_{58} , R_{59} y R_{60} son deuterio; y R_{61} - R_{82} son hidrógeno.

30

En otra realización más, al menos uno de R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} es deuterio; y R_{58} - R_{67} y R_{70} - R_{79} son hidrógeno.

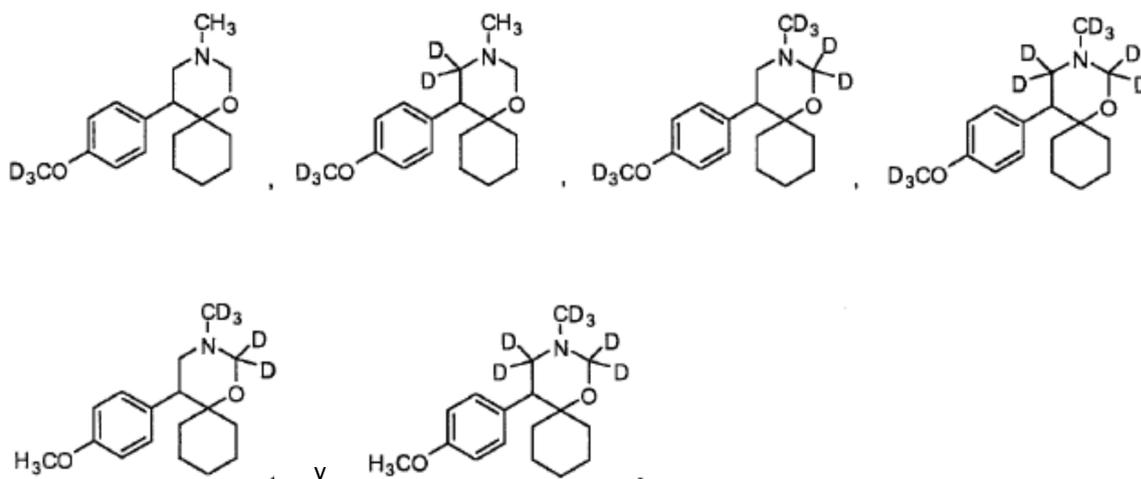
En otra realización más, R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} son deuterio; y R_{58} - R_{67} y R_{70} - R_{79} son hidrógeno.

35

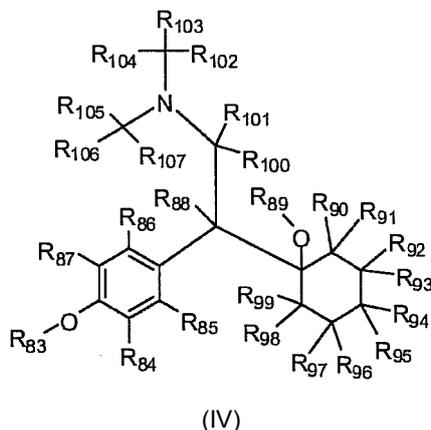
En otra realización más, al menos uno de R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} es deuterio; y R_{61} - R_{67} y R_{70} - R_{79} son hidrógeno.

En otra realización más, R_{58} , R_{59} , R_{60} , R_{68} , R_{69} , R_{80} , R_{81} y R_{82} son deuterio; y R_{61} - R_{67} y R_{70} - R_{79} son hidrógeno.

En otra realización más, un compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



En una realización, en la presente memoria se describe un compuesto que tiene la fórmula estructural IV:



(IV)

5

10

o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; donde R₈₃-R₁₀₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₈₃-R₁₀₇ es deuterio.

15

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ es deuterio.

En otra realización más, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ es deuterio.

20

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ es deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀ y R₁₀₁ es deuterio.

En otra realización más, R₁₀₀ y R₁₀₁ son deuterio.

25

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ es deuterio.

En otra realización más, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ son deuterio.

30

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ es deuterio.

En otra realización más, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ son deuterio.

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ es deuterio; y R₈₃-R₁₀₁, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ son hidrógeno.

35

En otra realización más, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ son deuterio; y R₈₃-R₁₀₁, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇.

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ es deuterio; y R₈₃-R₁₀₁ son hidrógeno.

5

En otra realización más, R₁₀₂, R₁₀₃, R₁₀₄, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ son deuterio; y R₈₃-R₁₀₁ son hidrógeno.

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀ y R₁₀₁ es deuterio; y R₈₃-R₉₉ y R₁₀₂-R₁₀₇ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁₀₀ y R₁₀₁ son deuterio; y R₈₃-R₉₉ y R₁₀₂-R₁₀₇ son hidrógeno.

10

En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ es deuterio; y R₈₃-R₉₉, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ son hidrógeno.

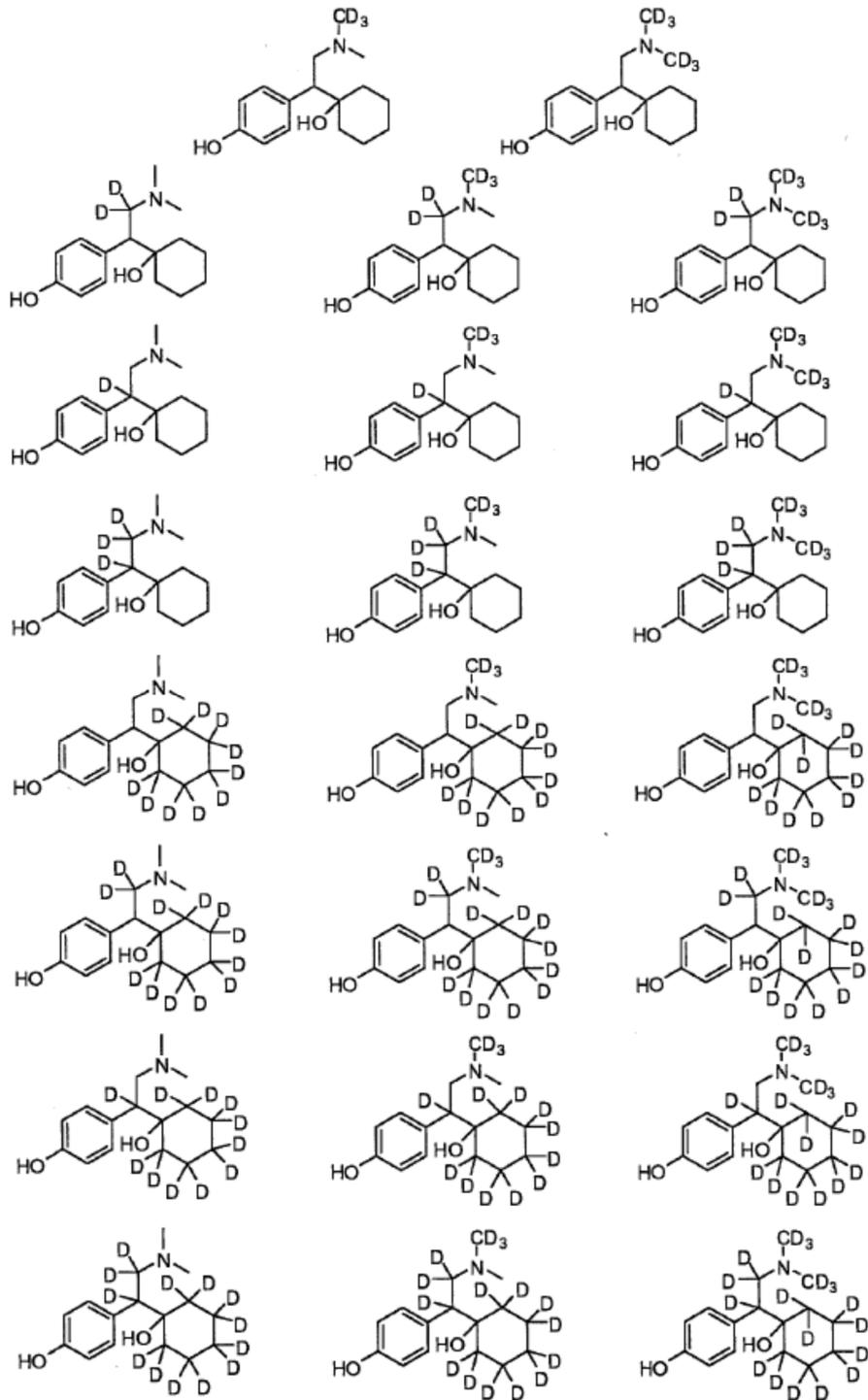
En otra realización más, R₁₀₀, R₁₀₁, R₁₀₂, R₁₀₃ y R₁₀₄ son deuterio; y R₈₃-R₉₉, R₁₀₅, R₁₀₆ y R₁₀₇ son hidrógeno.

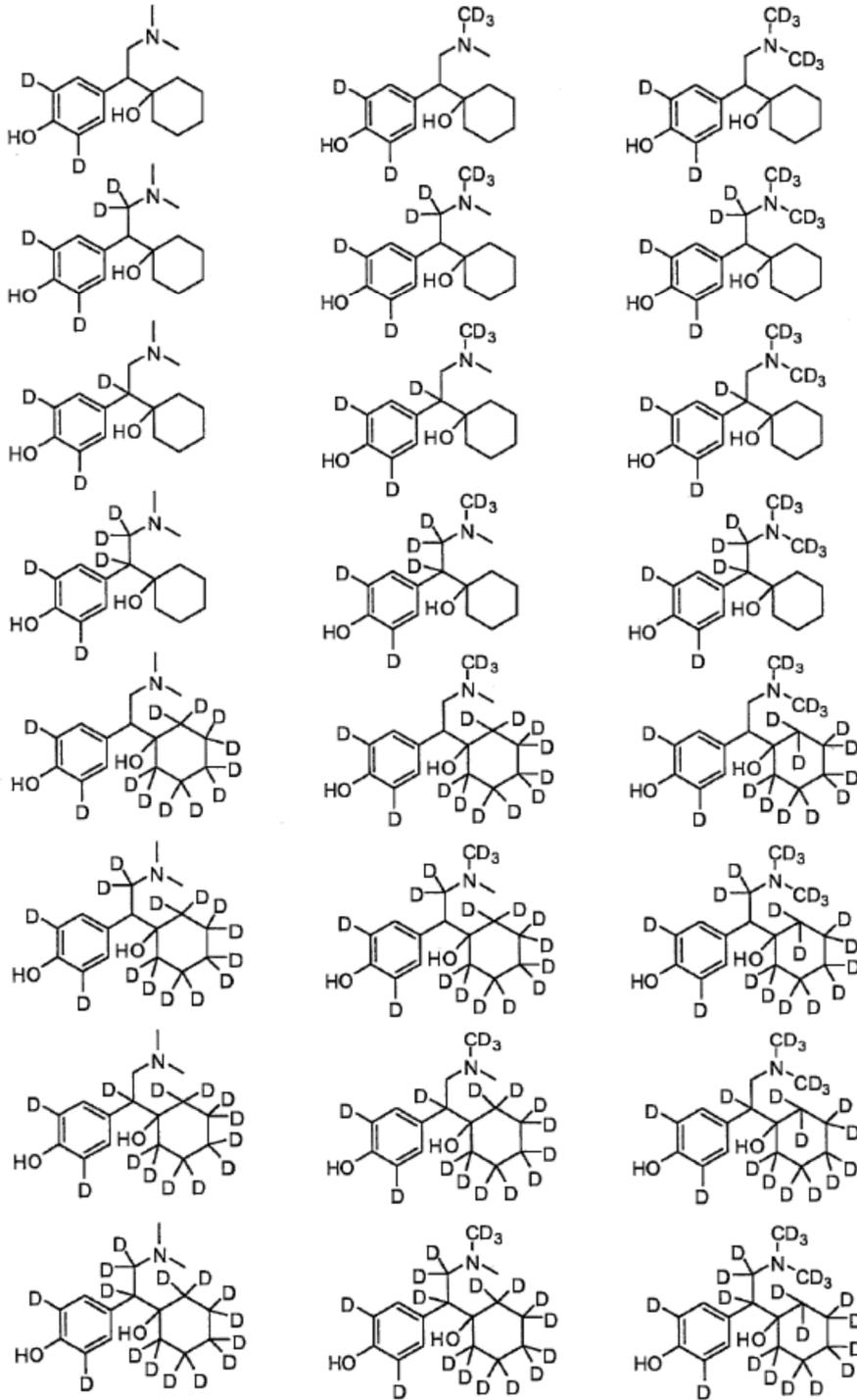
15

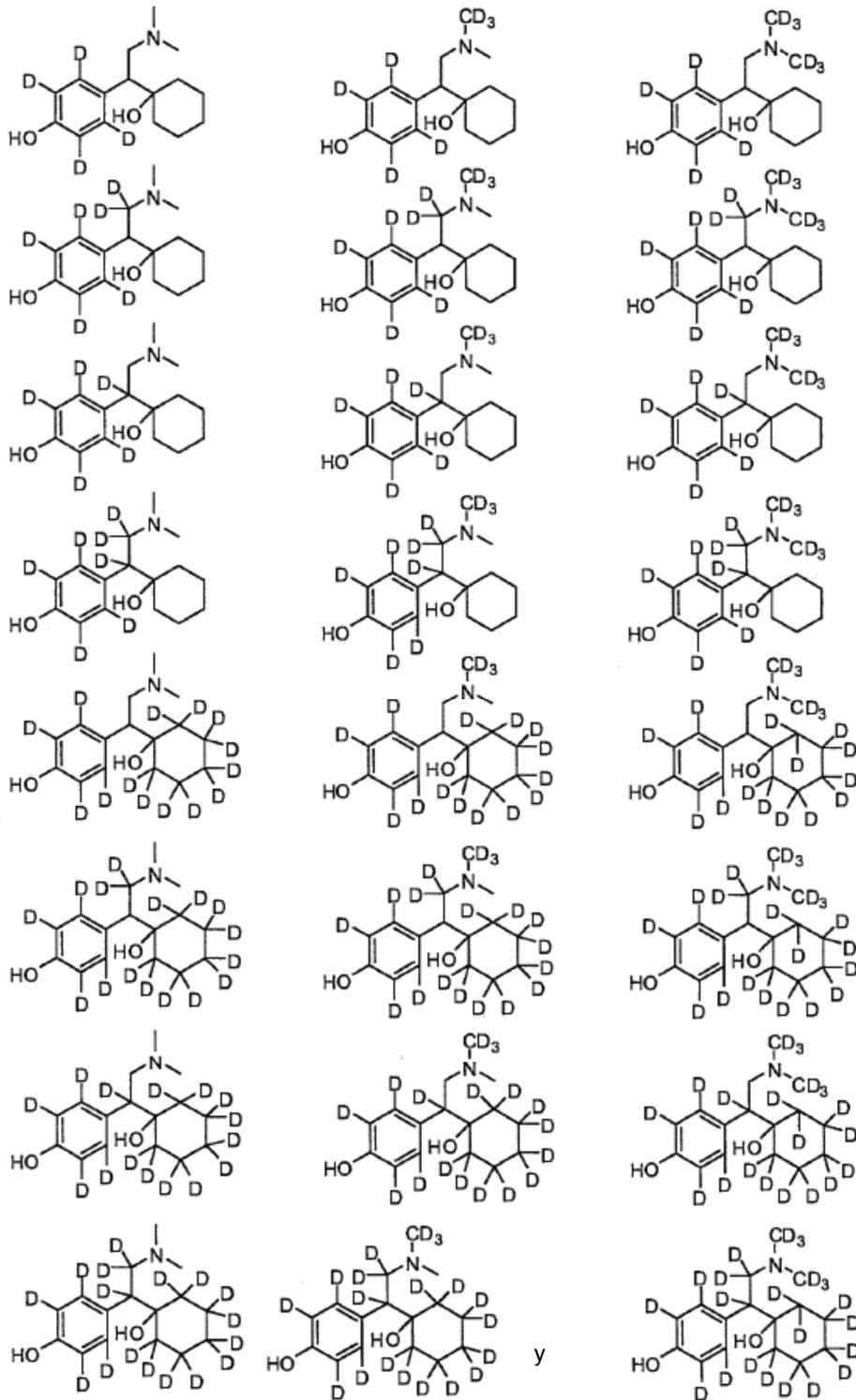
En otra realización más, al menos uno de R₁₀₀-R₁₀₇ es deuterio; y R₈₃-R₉₉ son hidrógeno.

En otra realización más, R₁₀₀-R₁₀₇ son deuterio; y R₈₃-R₉₉ son hidrógeno.

En otra realización más, un compuesto tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:

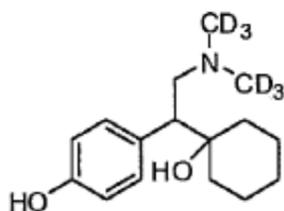






o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En otra realización más, un compuesto tiene la fórmula estructural:



o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

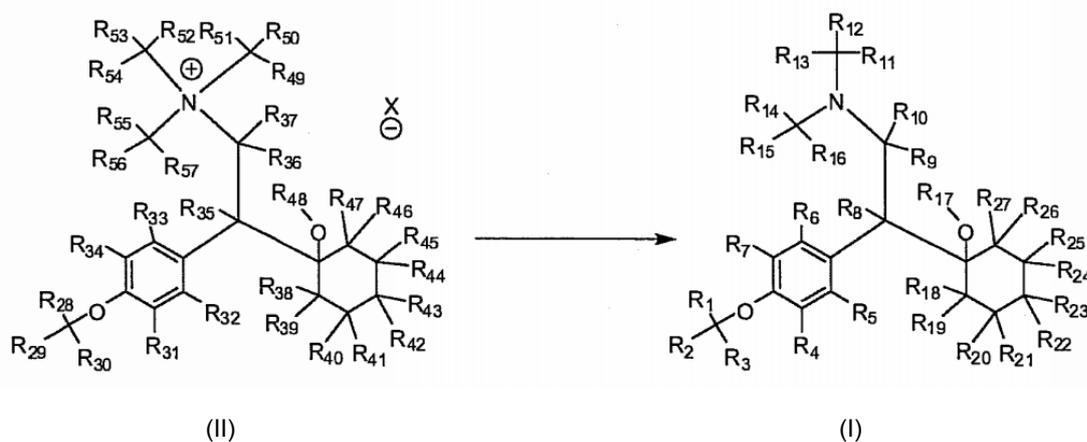
5 En otra realización, dicho compuesto contiene aproximadamente un 50% o más en peso del enantiómero (-) de dicho compuesto y aproximadamente un 50% o menos en peso del enantiómero (+) de dicho compuesto, o aproximadamente un 50% o más en peso del enantiómero (+) de dicho compuesto y aproximadamente un 50% o menos en peso del enantiómero (-) de dicho compuesto.

10 En otro aspecto se describen procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I como modulador de receptores y/o transportadores de la serotonina y/o norepinefrina, u otros derivados aceptables desde el punto de vista farmacéutico, como profármacos, o isómeros individuales y mezcla de isómeros o enantiómeros del mismo.

15 En otra realización se describen procesos para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural II, o isómeros individuales y mezcla de isómeros o enantiómeros del mismo.

En otra realización se proporciona el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural II para la fabricación de un compuesto que tiene la fórmula estructural I.

20 En una realización, en la presente memoria se describe un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I donde R_1 - R_{27} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio. Dicho proceso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural II, donde R_{28} - R_{57} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio, y X es un grupo saliente aniónico, en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la fórmula estructural I, como se expone más abajo:



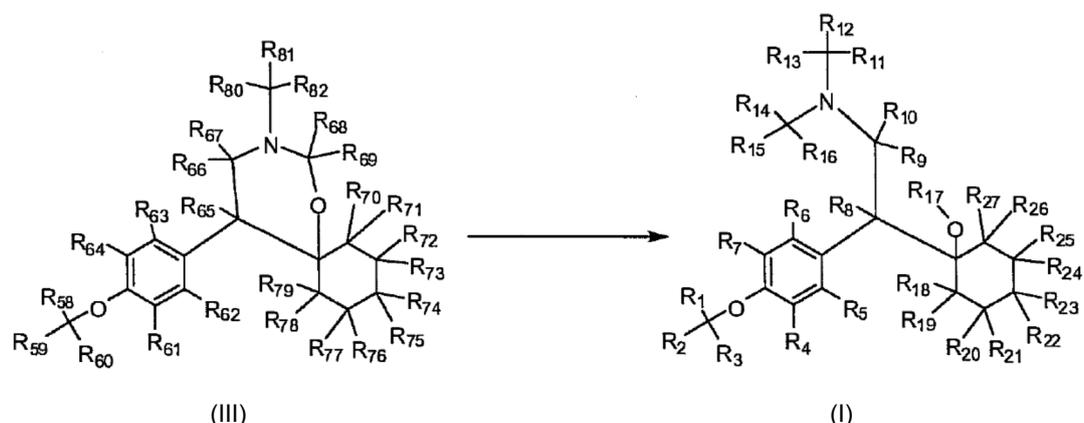
30 Los compuestos que tienen la fórmula estructural II se pueden preparar mediante métodos que los expertos en la técnica conocen, o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente memoria y modificaciones habituales de los mismos. El compuesto II se pone en contacto con un nucleófilo a una temperatura elevada. Entre los nucleófilos considerados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, trialquilamina, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trialquil-borohidruro de litio, hidruro de litio, hidruro de potasio e hidruro de sodio. Entre los disolventes contemplados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, disolventes polares como 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o mezclas adecuadas de los mismos. El proceso se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante aproximadamente 0,01 a aproximadamente 240 horas, a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14, y a una presión de aproximadamente 1 mbar a aproximadamente 350 bar.

45 En determinadas realizaciones, los compuestos que tienen la fórmula estructural II se ponen en contacto con un nucleófilo a una temperatura elevada en presencia de radiación de microondas. Entre los nucleófilos que se contemplan para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 1,8-

diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, trialquilamina, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trialquil-borohidruro de litio, hidruro de litio, hidruro de potasio e hidruro de sodio. Entre los disolventes contemplados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, disolventes polares como 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, *N*-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o mezclas adecuadas de los mismos. El proceso se lleva a cabo en presencia de radiación microondas concentrada utilizando un reactor de cuarzo a una presión de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 25 bar, un ajuste de potencia de aproximadamente 1 W por litro de disolvente a aproximadamente 900 W por litro de disolvente, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 horas, y a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14.

En otra realización se proporciona el uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural III para la fabricación de un compuesto que tiene la fórmula estructural I.

En una realización, en la presente memoria se describe un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I, donde R₁-R₂₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio. Dicho proceso se puede llevar a cabo, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural III, donde R₅₈-R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio, en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la fórmula estructural I, como se expone más abajo:



Los compuestos que tienen la fórmula estructural III se pueden preparar mediante métodos que los expertos en la técnica conocen, o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente memoria y modificaciones habituales de los mismos. El compuesto III se pone en contacto con ácido fórmico o con d₂-ácido fórmico y un aditivo a una temperatura elevada. Entre los aditivos considerados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, deuteróxido de litio, hidróxido de litio, deuteróxido de sodio, hidróxido de sodio, deuteróxido de potasio, hidróxido de potasio, formato de litio, formato de potasio y formato de sodio. Entre los disolventes considerados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, disolventes polares como el agua, el óxido de deuterio, el metanol, el d₄-metanol, el ácido fórmico, el d₂-ácido fórmico, el 1,4-dioxano, la acetona, el acetonitrilo, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la *N*-metilpirrolidona, el dimetilsulfóxido o cualesquiera mezclas adecuadas de los mismos. El proceso se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante aproximadamente 0,01 a aproximadamente 240 horas, a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14, y a una presión de aproximadamente 1 mbar a aproximadamente 350 bar.

En determinadas realizaciones, los compuestos que tienen la fórmula estructural III se ponen en contacto con un nucleófilo a una temperatura elevada en presencia de radiación microondas. Entre los aditivos considerados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, deuteróxido de litio, hidróxido de litio, deuteróxido de sodio, hidróxido de sodio, deuteróxido de potasio, hidróxido de potasio, formato de litio, formato de potasio y formato de sodio. Entre los disolventes considerados para su uso en la práctica de esta descripción en particular se incluyen, entre otros, disolventes polares como el agua, el óxido de deuterio, el metanol, el d₄-metanol, el ácido fórmico, el d₂-ácido fórmico, el 1,4-dioxano, la acetona, el acetonitrilo, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la *N*-metilpirrolidona, el dimetilsulfóxido o cualesquiera mezclas adecuadas de los mismos. El proceso se lleva a cabo en presencia de radiación microondas concentrada utilizando un reactor de cuarzo a una presión de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 25 bar, un ajuste de potencia de aproximadamente 1 W por litro de disolvente a aproximadamente 900 W por litro de disolvente, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 horas, y a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14.

En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria contiene aproximadamente un 60% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 40% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria contiene aproximadamente un 70% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 30% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria

5 contiene aproximadamente un 80% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 20% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria contiene aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria contiene aproximadamente un 95% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 5% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto. En determinadas realizaciones, un compuesto descrito en la presente memoria contiene aproximadamente un 99% o más en peso del enantiómero (-) del compuesto y aproximadamente un 1% o menos en peso del enantiómero (+) del compuesto.

10 Los compuestos deuterados descritos en la presente memoria también pueden contener isótopos menos prevalentes de otros elementos, incluidos, entre otros, ^{13}C o ^{14}C para el carbono, ^{33}S , ^{34}S o ^{36}S para el azufre, ^{15}N para el nitrógeno, y ^{17}O o ^{18}O para el oxígeno.

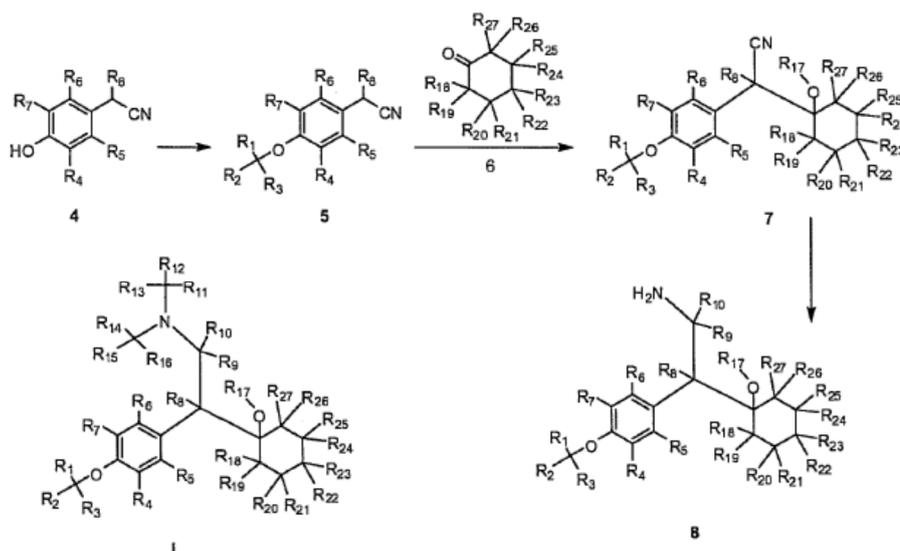
15 En determinadas realizaciones, y sin estar limitados por ninguna teoría, un compuesto descrito en la presente memoria puede exponer a un paciente a un máximo de aproximadamente un 0,000005% de D_2O o aproximadamente un 0,00001% de DHO, asumiendo que todos los enlaces C-D del compuesto descrito en la presente memoria se metabolizan y se liberan como D_2O o DHO. Esta cantidad representa una fracción pequeña de los niveles de fondo de D_2O o DHO que se encuentran de manera natural en la circulación. En determinadas realizaciones, los niveles de D_2O que se ha demostrado que causan toxicidad en animales son además mucho más elevados que el límite máximo de exposición producido por el compuesto enriquecido con deuterio descrito en la presente memoria. Así, en determinadas realizaciones, el compuesto enriquecido con deuterio descrito en la presente memoria no debería causar ninguna toxicidad adicional debido al uso de deuterio.

25 En una realización, los compuestos deuterados descritos en la presente memoria mantienen los aspectos beneficiosos de las moléculas correspondientes no enriquecidas isotópicamente a la vez que sustancialmente aumentan la dosis máxima tolerada, disminuyen la toxicidad, aumentan la semivida ($T_{1/2}$), disminuyen la concentración plasmática máxima (C_{max}) de la dosis mínima eficaz, disminuyen la dosis eficaz y por consiguiente, disminuyen la toxicidad no relacionada con los mecanismos y/o la probabilidad de interacciones fármaco-fármaco.

30 El hidrógeno isotópico se puede introducir en un compuesto descrito en la presente memoria mediante técnicas de síntesis en las que se emplean reactivos deuterados, por las que las tasas de incorporación están predeterminadas; y/o mediante técnicas de intercambio, donde las tasas de incorporación vienen determinadas por las condiciones de equilibrio, y pueden ser altamente variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis, en las que el tritio o el deuterio se introducen directa y específicamente mediante reactivos tritiados o deuterados con un contenido isotópico conocido, pueden dar una elevada abundancia de tritio o deuterio, pero pueden estar limitadas por la química necesaria. Las técnicas de intercambio, por otra parte, pueden dar una incorporación de tritio o deuterio más baja, a menudo con el isótopo distribuido por muchos sitios de la molécula.

40 Los compuestos que tienen las fórmulas estructurales de más abajo se pueden preparar mediante métodos que los expertos en la técnica conocen, o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente memoria y modificaciones habituales de los mismos. En los esquemas de más abajo, los intermedios deuterados, o bien están disponibles en el mercado, o bien se pueden preparar mediante métodos que los expertos en la técnica conocen, o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos de la presente memoria y modificaciones habituales de los mismos.

45 Por ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula estructural I se puede preparar como se muestra en el Esquema 1.

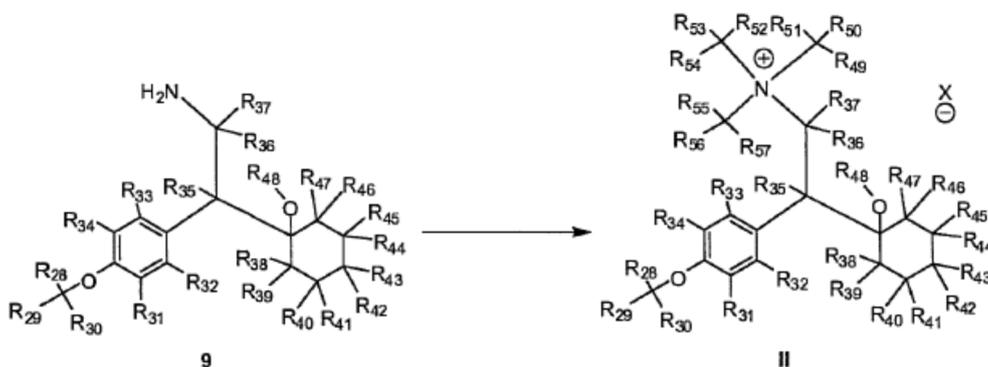


Esquema 1

5 El fenol (4) reacciona con yoduro de metilo y un agente desprotonante, como carbonato de potasio, para dar el éter (5), el cual reacciona con la ciclohexanona (6) en presencia de un agente desprotonante, como hidróxido de sodio, y un catalizador de transferencia de fase, como hidrógenosulfato de tetra-*n*-butilamonio, para dar el nitrilo (7). El compuesto (7) se reduce al aminoalcohol (8) en una atmósfera de hidrógeno en presencia de un catalizador, como rodio sobre alúmina. Otra posibilidad es disolver el alcohol (7) en amoníaco en metanol y reducirlo al aminoalcohol (8) utilizando un reactor de hidrogenación con flujo continuo equipado con un cartucho de catalizador Ni-Raney. El compuesto (8) reacciona con un exceso de yoduro de metilo para dar la sal cuaternaria II correspondiente (similar al paso de reacción que se muestra en el esquema 2), la cual se desmetila con un nucleófilo, como 2-aminoetanol o 3-aminopropanol, a una temperatura elevada para producir el compuesto con la fórmula I como la base libre. La sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

15 El deuterio se puede incorporar en distintas posiciones mediante síntesis, conforme a los procedimientos de síntesis que se muestran en el Esquema 1, utilizando los intermedios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de entre R₁, R₂, R₃, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅ y R₁₆, se puede utilizar yoduro de metilo con las sustituciones correspondientes con deuterio.

20 A título de otro ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula estructural II se puede preparar como se muestra en el Esquema 2.

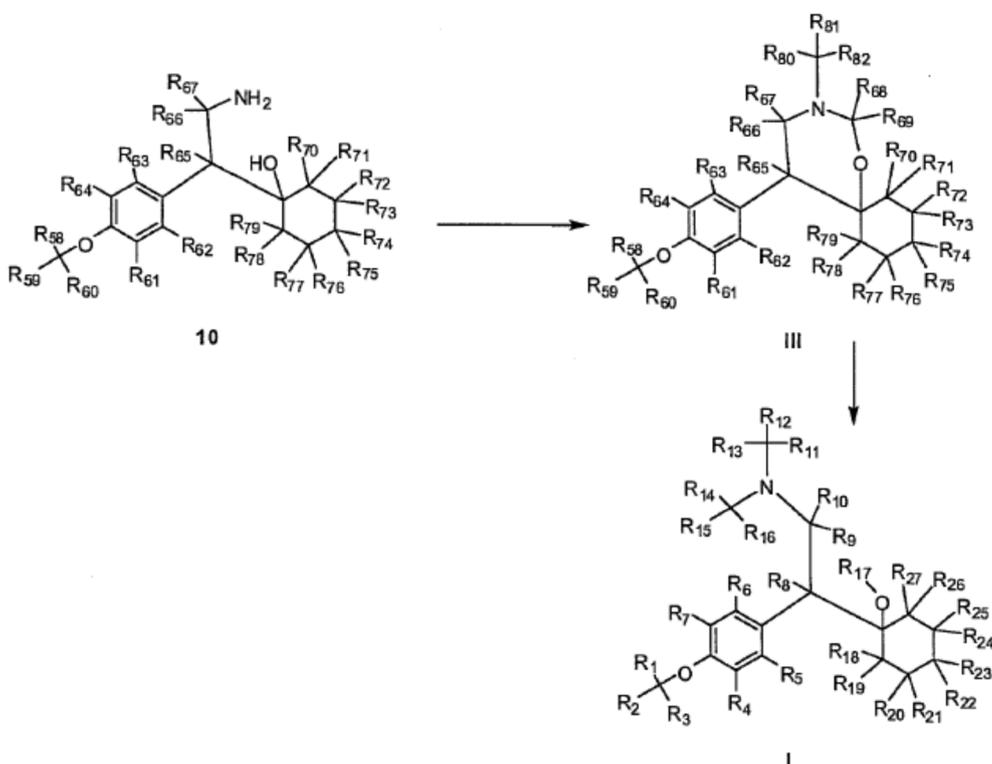


Esquema 2

25 El compuesto 9 se prepara como se muestra en el Esquema 1 y reacciona con exceso de yoduro de metilo para producir el compuesto con la fórmula II como la sal de yoduro.

30 El deuterio se puede incorporar en distintas posiciones mediante síntesis, conforme a los procedimientos sintéticos que se muestran en el Esquema 1 utilizando intermedios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de entre R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₄₉, R₅₀, R₅₁, R₅₂, R₅₃, R₅₄, R₅₅, R₅₆ y R₅₇, se puede utilizar yoduro de metilo con las sustituciones correspondientes con deuterio.

A título de otro ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula estructural III o la fórmula estructural I se puede preparar como se muestra en el Esquema 3.



Esquema 3

5

El compuesto (10) se prepara como se muestra en el Esquema 1 y reacciona con ácido fórmico y formaldehído a una temperatura elevada para producir el compuesto con la fórmula III. El compuesto con la fórmula III reacciona con ácido fórmico y un agente desprotonante, como hidróxido de sodio o formato de sodio, para producir el compuesto con la fórmula I. La sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se puede preparar mediante métodos conocidos en la técnica.

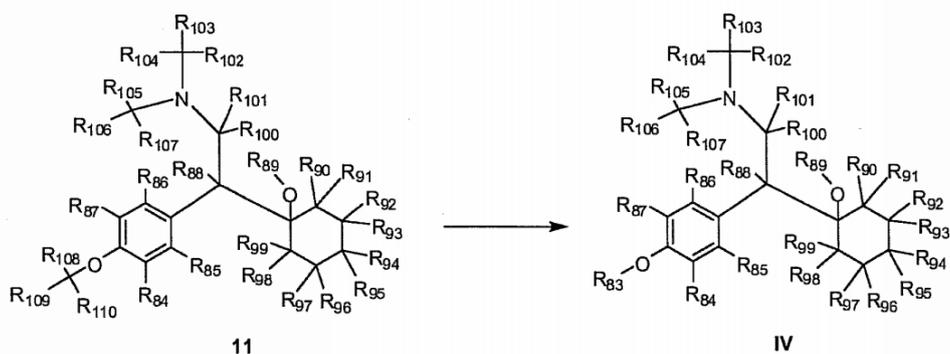
10

El deuterio se puede incorporar en distintas posiciones mediante síntesis, conforme a los procedimientos sintéticos que se muestran en el Esquema 3 utilizando intermedios deuterados adecuados. Por ejemplo, para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de entre R₆₈, R₆₉, R₈₀, R₈₁ y R₈₂, se puede utilizar ácido fórmico y formaldehído con las sustituciones correspondientes con deuterio. Para introducir deuterio en una o más posiciones seleccionadas de entre R₅₈, R₅₉ y R₆₀, se puede utilizar yoduro de metilo con las sustituciones correspondientes con deuterio.

15

A título de ejemplo, un compuesto que tiene la fórmula estructural IV o la fórmula estructural se puede preparar como se muestra en el Esquema 4.

20



Esquema 4

25

El compuesto 11 se prepara como se muestra en el Esquema 1-3 y reacciona con un agente desmetilante para producir el compuesto con la fórmula IV.

5 El deuterio se puede incorporar en distintas posiciones mediante síntesis, conforme a los procedimientos sintéticos que se muestran en el Esquema 4 utilizando intermedios deuterados adecuados como los descritos en los Esquemas 1-3.

10 Se ha de entender que los compuestos descritos en la presente memoria pueden contener uno o más centros quirales, ejes quirales y/o plano quirales, según se describe en *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Eliel y Wilen, John Wiley & Sons, New York, 1994, págs. 1119-1190. Dichos centros quirales, ejes quirales y planos quirales pueden tener la configuración (R) o (S), o pueden ser una mezcla de los mismos.

15 Otro método para caracterizar una composición que contiene un compuesto que tiene al menos un centro quiral es estudiando el efecto de la composición en un haz de luz polarizada. Cuando un haz de luz polarizada en un plano se hace pasar a través de una solución de un compuesto quiral, el plano de polarización de la luz que emerge está rotado con respecto al plano original. Este fenómeno se conoce como actividad óptica, y se dice que los compuestos que rotan el plano de luz polarizada son ópticamente activos. Un enantiómero de un compuesto rotará el haz de luz polarizada en un sentido, y el otro enantiómero rotará el haz de luz polarizada en el sentido contrario. El enantiómero que rota la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj es el enantiómero (+), y el enantiómero que rota la luz polarizada en el sentido contrario al de las agujas del reloj es el enantiómero (-). Dentro del alcance de las composiciones descritas en la presente memoria se incluyen composiciones que contienen entre un 0% y un 100% del enantiómero (+) y/o (-) de los compuestos descritos en la presente memoria.

25 Cuando un compuesto descrito en la presente memoria contiene un grupo alqueno o alquénico, el compuesto puede existir como un único compuesto o como una mezcla de isómeros geométricos *cis/trans* (o *Z/E*). Cuando los isómeros estructurales son interconvertibles por medio de una barrera de energía baja, el compuesto descrito en la presente memoria puede existir como un tautómero único o como una mezcla de tautómeros. Este puede ser tautomerismo de protón en el compuesto descrito en la presente memoria que contiene, por ejemplo, un grupo imino, cetona u oxima; o un tautomerismo denominado de valencia en el compuesto que contiene un fragmento aromático. Cabe esperar que un compuesto único puede mostrar más de un tipo de isomerismo.

30 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser enantioméricamente puros, como un enantiómero único o un diastereómero único, o pueden ser mezclas de estereoisómeros, como una mezcla de enantiómeros, una mezcla racémica o una mezcla de diastereómeros. Como tal, un experto en la técnica entenderá que la administración de un compuesto en su forma (R) es, para compuestos que se epimerizan *in vivo*, equivalente a la administración del compuesto en su forma (S). Entre las técnicas convencionales para la preparación/aislamiento de enantiómeros individuales se incluyen la síntesis quiral a partir de un precursor ópticamente puro adecuado o la resolución del racemato mediante, por ejemplo, cromatografía quiral, recristalización, resolución, formación de sales diastereoméricas o derivatización en aductos diastereoméricos seguido de una separación.

35 Cuando el compuesto descrito en la presente memoria contiene un fragmento ácido o básico, también se puede describir como una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico (Véase Berge *et al.*, *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 1-19; y *Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use*, Stah y Wermuth, Ed.; Wiley-VCH y VHCA, Zurich, 2002).

40 Entre los ácidos adecuados para su uso en la preparación de sales de adición ácidas aceptables desde el punto de vista farmacéutico se incluyen, entre otros, el ácido acético, el ácido 2,2-dicloroacético, ácidos aminoacetilados, el ácido adípico, el ácido algínico, el ácido ascórbico, el ácido *L*-aspártico, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido 4-acetamidobenzoico, el ácido bórico, el ácido (+)-canfórico, el ácido canforsulfónico, el ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, el ácido capríco, el ácido caproico, el ácido caprílico, el ácido cinámico, el ácido cítrico, el ácido ciclámico, el ácido ciclohexanosulfámico, el ácido dodecilsulfúrico, el ácido etano-1,2-disulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido fórmico, el ácido fumárico, el ácido galactárico, el ácido gentísico, el ácido glucoheptónico, el ácido *D*-glucónico, el ácido *D*-glucurónico, el ácido *L*-glutámico, el ácido α -oxoglutarico, el ácido glicólico, el ácido hipúrico, el ácido hidrobromico, el ácido clorhídrico, el ácido hidroyódico, el ácido (+)-*L*-láctico, el ácido (\pm)-*DL*-láctico, el ácido lactobiónico, el ácido láurico, el ácido maleico, el ácido (-)-*L*-málico, el ácido malónico, el ácido (\pm)-*DL*-mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido naftalen-2-sulfónico, el ácido naftalen-1,5-distilfónico, el ácido 1-hidroxi-2-naftoico, el ácido nicotínico, el ácido nítrico, el ácido oleico, el ácido orótico, el ácido oxálico, el ácido palmítico, el ácido pamoico, el ácido perclórico, el ácido fosfórico, el ácido *L*-piroglutámico, el ácido sacarico, el ácido salicílico, el ácido 4-aminosalicílico, el ácido sebáico, el ácido esteárico, el ácido succínico, el ácido sulfúrico, el ácido tánico, el ácido (+)-*L*-tartárico, el ácido tiociánico, el ácido *p*-toluensulfónico, el ácido undecilénico y el ácido valérico.

60 Entre las bases adecuadas para su uso en la preparación de sales de adición básicas aceptables desde el punto de vista farmacéutico se incluyen, entre otras, bases inorgánicas como hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, hidróxido de zinc o hidróxido de sodio; y bases orgánicas como aminas aromáticas y alifáticas primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, incluidas *L*-arginina, benetamina, benzatrina, colina, deanol,

dietanolamina, dietilamina, dimetilamina, dipropilamina, diisopropilamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, etilamina, etilendiamina, isopropilamina, *N*-metilglutamina, la hidrabamina, 1*H*-imidazol, *L*-lisina, morfolina, 4-(2-hidroxietyl)morfolina, metilamina, piperidina, piperazina, propilamina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietyl)pirrolidina, piridina, quinuclidina, quinolina, isoquinolina, aminas secundarias, trietanolamina, trimetilamina, trietilamina, *N*-metil-*D*-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol y trometamina.

El compuesto descrito en la presente memoria también se puede diseñar como un profármaco, el cual es un derivado funcional del compuesto descrito en la presente memoria que *in vivo* se convierte fácilmente en el compuesto original. Los profármacos a menudo resultan útiles porque, en algunos casos, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto original. Pueden ser, por ejemplo, biodisponibles mediante administración por vía oral, aunque el compuesto original no lo sea. El profármaco también puede tener una mayor solubilidad en las composiciones farmacéuticas que el compuesto original. Un profármaco se puede transformar en el fármaco original mediante diversos mecanismos, incluidos procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica. Véase Harper, *Progress in Drug Research* 1962, 4, 221-294; Morozowich *et al.* en *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, Ed. Roche, APHA Acad. Pharm. Sci. 1977; *Bioreversible Carriers in Drug Design, Theory and Application*, Ed. Roche, 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. Pharmacokinet.* 1990, 15, 143-53; Balimane y Sinko, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 183-209; Browne, *Clin. Neurofarmacol.* 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. Biofarm. Prop. Prodrugs Analogs*, 1977, 409-421; Nathwani y Wood, *Drugs* 1993, 45, 866-94; Sinhababu y Thakker, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 241-273; Stella *et al.*, *Drugs* 1985, 29, 455-73; Tan *et al.*, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 117-151; Taylor, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1996, 19, 131-148; Valentino y Borchardt, *Drug Discovery Today* 1997, 2, 148-155; Wiebe y Knaus, *Adv. Drug Delivery Rev.* 1999, 39, 63-80; Waller *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1989, 28, 497-507,

Composiciones farmacéuticas

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria como un principio activo, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en combinación con uno o más excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En la presente memoria se describen composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada, que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada como los descritos en la presente memoria. Entre los vehículos de liberación modificada adecuados se incluyen, entre otros, dispositivos con una matriz hidrofílica o hidrofóbica, recubrimientos hidrosolubles con una capa separadora, recubrimientos entéricos, dispositivos osmóticos, dispositivos multiparticulados y combinaciones de los mismos. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas con un recubrimiento entérico, que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada para uso en una forma farmacéutica con recubrimiento entérico. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas efervescentes, que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos de liberación controlada para uso en una forma farmacéutica efervescente. Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender excipientes o vehículos de liberación no controlada.

También se describen composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica que tiene un componente de liberación inmediata y al menos un componente de liberación retardada, que puede dar una liberación discontinua del compuesto en la forma de al menos dos pulsos consecutivos con una separación temporal de 0,1 a 24 horas. Las composiciones farmacéuticas comprenden un compuesto descrito en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos para liberación controlada y para liberación no controlada, como los excipientes o vehículos adecuados para una membrana semipermeable y perturbable, y como sustancias hinchables.

En la presente memoria también se describen composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica para administración por vía oral a un sujeto, que comprende un compuesto como el descrito en la presente memoria, y uno o más excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico, envueltos en una capa intermedia reactiva

que comprende un material polimérico en capas resistente a los jugos gástricos parcialmente neutralizado con un álcali, y que tiene capacidad de intercambio de cationes y una capa externa resistente a los jugos gástricos.

Las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en la presente memoria comprenden de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 20 mg, aproximadamente 30 mg, aproximadamente 40 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg y aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos descritos en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de cápsulas de liberación inmediata para administración por vía oral, y también pueden comprender celulosa, óxidos de hierro, lactosa, estearato de magnesio y glicolato de almidón sódico.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de cápsulas de liberación retardada para administración por vía oral, y también pueden comprender celulosa, etilcelulosa, gelatina, hipromelosa, óxido de hierro y dióxido de titanio.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de comprimidos de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración por vía oral, y también pueden comprender cera de camauba, crospovidona, monoglicéridos diacetilados, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de hipromelosa, estearato de magnesio, manitol, hidróxido de sodio, estearilfumarato de sodio, talco, dióxido de titanio y óxido férrico amarillo.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas están en la forma de comprimidos de liberación retardada con recubrimiento entérico para administración por vía oral, y también pueden comprender estearato de calcio, crospovidona, hidroxipropilmetilcelulosa, óxido de hierro, manitol, copolímero del ácido metacrílico, polisorbato 80, povidona, propilenglicol, carbonato de sodio, lauril sulfato sódico, dióxido de titanio y citrato de trietilo.

El compuesto descrito en la presente memoria se puede administrar solo o en combinación con otro principio o principios activos. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto descrito en la presente memoria se pueden formular en diversas formas farmacéuticas para administración por vía oral, parenteral y tópica. Las composiciones farmacéuticas también se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada, incluidas formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida, prolongada, mantenida, intermitente, controlada, acelerada, rápida, dirigida y programada, y como formas farmacéuticas de retención gástrica. Estas formas farmacéuticas se pueden preparar conforme a métodos y técnicas convencionales que los expertos en la técnica conocen (véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra; Modified-Release Drug Delivery Technology, Rathbone et al., Eds., Drugs and the Pharmaceutical Science, Marcel Dekker, Inc.: Nueva York, 2002; vol. 126*).

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar en una sola vez, o en varias veces a intervalos de tiempo. Se entiende que la dosis y la duración del tratamiento precisos pueden variar con la edad, el peso y la dolencia del paciente en tratamiento, y se puede determinar empíricamente mediante protocolos de pruebas conocidas o mediante extrapolación a partir de datos diagnósticos o de pruebas *in vivo* o *in vitro*. También se entiende que, para cualquier individuo determinado, la pauta de administración específica se debe ajustar a lo largo del tiempo en función de las necesidades individuales y según el criterio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las formulaciones.

En el caso en que la dolencia del paciente no mejore, y a criterio del médico, los compuestos se pueden administrar de manera crónica, es decir, durante un período de tiempo prolongado, incluidos durante el transcurso de la vida del paciente con el fin de aliviar o de otro modo, controlar o limitar los síntomas de la enfermedad o la dolencia del paciente.

En el caso en que la dolencia del paciente no mejore, y a criterio del médico, la administración de los compuestos se puede realizar de manera continua o se puede suspender temporalmente durante un determinado período de tiempo (es decir, un «período de reposo farmacológico»).

Una vez la dolencia del paciente mejora, se administra una dosis de mantenimiento si es necesario. A continuación, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir en función de los síntomas a un nivel al que el trastorno mejorado se mantiene. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar tratamiento intermitente a largo plazo si los síntomas reaparecen.

Cualesquiera de las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria puede comprender (como el componente activo) al menos una de las formas A-F de la sal de clorhidrato con la fórmula I, o además contener (como el componente activo) sustancialmente solo una o más de las formas A-F de la sal de clorhidrato con la fórmula I.

A. Administración por vía oral

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden proporcionar en formas farmacéuticas sólidas, semisólidas o líquidas para administración por vía oral. Como se utiliza en la presente memoria, la administración por vía oral también incluye la administración por vía bucal, lingual y sublingual. Entre las formas farmacéuticas por vía oral adecuadas se incluyen, entre otras, comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas, pastillas para chupar, pastillas, obleas, minigránulos, chicle con medicamento, gránulos, polvos a granel, polvos o gránulos efervescentes o no efervescentes, soluciones, emulsiones, suspensiones, sellos, gránulos dispersables, elixires y jarabes. Además del principio o principios activos, las composiciones farmacéuticas pueden contener uno o más vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluidos, entre otros, aglutinantes, materiales de relleno, diluyentes, disgregantes, humectantes, lubricantes, fluidificantes, colorantes, inhibidores de la migración de tintes, edulcorantes y saborizantes.

Los aglutinantes o granuladores confieren cohesión al comprimido para garantizar que este se mantenga intacto tras la compresión. Entre los aglutinantes o granuladores adecuados se incluyen, entre otros, los almidones, como el almidón de maíz, el almidón de patata y el almidón pregelatinizado (por ejemplo, STARCH 1500); la gelatina; glúcidos, como la sucrosa, la glucosa, la dextrosa, la melaza y la lactosa; las gomas naturales y sintéticas, como la acacia, el ácido alginico, los alginatos, el extracto de musgo irlandés, la goma Panwar, la goma ghatti, el mucílago de cáscaras de isapol, la carboximetilcelulosa, la metilcelulosa, la polivinilpirrolidona (PVP), Veegum[®], el arabogalactano de alerce, el tragacanto en polvo y la goma guar; celulosas, como la etilcelulosa, el acetato de celulosa, la carboximetilcelulosa de calcio, la carboximetilcelulosa de sodio, la metilcelulosa, la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); celulosas microcristalinas como AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL RC-581 o AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); y mezclas de los mismos. Entre los materiales de relleno adecuados se incluyen, entre otros, el talco, el carbonato de calcio, la celulosa microcristalina, la celulosa en polvo, los dextratos, el caolín, el manitol, el ácido silícico, el sorbitol, el almidón, el almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos. El aglutinante o material de relleno puede estar presente en aproximadamente un 50% a aproximadamente un 99% en peso en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria.

Entre los diluyentes adecuados se incluyen, entre otros, el fosfato dicálcico, el sulfato de calcio, la lactosa, el sorbitol, la sucrosa, el inositol, la celulosa, el caolín, el manitol, el cloruro de sodio, el almidón seco y el azúcar glas. Determinados diluyentes, como el manitol, la lactosa, el sorbitol, la sucrosa y el inositol, cuando están presentes en una cantidad suficiente, pueden conferir propiedades a algunos comprimidos que permiten su desintegración en la boca al masticar. Dichos comprimidos se pueden utilizar como comprimidos masticables.

Entre los disgregantes adecuados se incluyen, entre otros, el agar; la bentonita; celulosas, como la metilcelulosa y la carboximetilcelulosa; productos de madera; la esponja natural; las resinas de intercambio catiónico; el ácido alginico; gomas, como la goma guar y Veegum[®] HV; la pulpa de cítricos; celulosas reticuladas, como la croscarmelosa; polímeros reticulados, como la crospovidona; almidones reticulados; carbonato de calcio; la celulosa microcristalina, como el glicolato de almidón sódico; la polacrilina de potasio; almidones, como el almidón de maíz, el almidón de patata, el almidón de tapioca y el almidón pregelatinizado; arcillas; alineadores; y mezclas de los mismos. La cantidad de disgregante en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria varía dependiendo del tipo de formulación y es fácilmente discernible para los expertos en la técnica. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente un 0,5% a aproximadamente un 15%, o de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 5% en peso, de un disgregante.

Entre los lubricantes adecuados se incluyen, entre otros, el estearato de calcio; el estearato de magnesio; el aceite mineral; el aceite mineral ligero; la glicerina; el sorbitol; el manitol; los glicoles, como el behenato de glicerol y el polietilenglicol (PEG); el ácido esteárico; el lauril sulfato sódico; el talco; el aceite vegetal hidrogenado, incluidos el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de girasol, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de soja; el estearato de zinc; el oleato de etilo; el laureato de etilo; el agar; el almidón; el licopodio; la sílice o geles de sílice, como AEROSIL[®] 200 (W.R. Grace Co., Baltimás, MD) y CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, Massachusetts, EE.UU.); y mezclas de los mismos. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden contener de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 5% en peso de un lubricante.

Entre los fluidificantes adecuados se incluyen el dióxido de silicio coloidal, CAB-O-SIL[®] (Cabot Co., Boston, Massachusetts, EE.UU.) y el talco sin amianto. Entre los colorantes se incluyen cualquiera de los tintes hidrosolubles autorizados y certificados conforme a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos (FD&C, por sus siglas en inglés), y tintes insolubles en agua autorizados y certificados por la Ley de FD&C suspendidos en hidrato de alúmina, así como lacas de color y mezclas de los mismos. Una laca de color es la combinación mediante adsorción de un tinte hidrosoluble en un óxido hidroso de un metal pesado, lo que produce una forma insoluble del tinte. Entre los saborizantes se incluyen los sabores naturales extraídos de plantas, como frutas, y las mezclas sintéticas de compuestos que producen una sensación agradable al gusto, como la menta y el salicilato de metilo. Entre los edulcorantes se incluyen la sucrosa, la lactosa, el manitol, los jarabes, la glicerina y los edulcorantes artificiales, como la sacarina y el aspartamo. Entre los emulsionantes adecuados se incluyen la gelatina, la acacia, el tragacanto, la bentonita y los tensioactivos, como el monooleato de polioxietileno sorbitán [20] (TWEEN[®] 20), el monooleato de polioxietileno sorbitán 80 (TWEEN[®] 80) y el oleato de trietanolamina. Entre los agentes dispersantes y de suspensión se incluyen la carboximetilcelulosa de sodio, la

pectina, el tragacanto, Veegum®, la acacia, la carbometilcelulosa de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidona. Entre los conservantes se incluyen la glicerina, el metil- y propil-parabeno, el ácido benzoico, el benzoato de sodio y el alcohol. Entre los humectantes se incluyen el monoestearato de propilenglicol, el monooleato de sorbitán, el monolaurato de dietilenglicol y el polioxietileno lauril éter. Entre los disolventes se incluyen la glicerina, el sorbitol, el alcohol etílico y el jarabe. Entre los ejemplos de líquidos no acuosos utilizados en emulsiones se incluyen el aceite mineral y el aceite de semilla de algodón. Entre los ácidos orgánicos se incluyen el ácido cítrico y el ácido tartárico. Entre las fuentes de dióxido de carbono se incluyen el bicarbonato de sodio y el carbonato de sodio.

Se debe entender que muchos vehículos y excipientes pueden tener varias funciones, incluso en la misma formulación.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar descritas como comprimidos, triturados de comprimido, pastillas masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos con compresiones múltiples o comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de azúcar o recubiertos con una película. Los comprimidos con recubrimiento entérico son comprimidos recubiertos con sustancias que resisten la acción del ácido del estómago pero que se disuelven o se desintegran en el intestino, de esta manera protegiendo los principios activos del entorno ácido del estómago. Entre los recubrimientos entéricos se incluyen, entre otros, los ácidos grasos, las grasas, el fenilsalicilato, las ceras, la goma laca, la goma laca amoniada y los ftalatos de acetato de celulosa. Los comprimidos recubiertos de azúcar son comprimidos rodeados por un recubrimiento de azúcar, el cual puede ser beneficioso para enmascarar sabores u olores objetables, así como para evitar que los comprimidos se oxiden. Los comprimidos recubiertos con una película son comprimidos que están cubiertos con una capa o película finas de un material hidrosoluble. Entre los recubrimientos en película se incluyen, entre otros, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa de sodio, el polietilenglicol 4000 y el ftalato de acetato de celulosa. Los recubrimientos en película confieren las mismas características generales que los recubrimientos de azúcar. Los comprimidos con compresiones múltiples son comprimidos fabricados mediante más de un ciclo de compresión, incluidos los comprimidos en capas, y los comprimidos recubiertos en prensa o recubiertos en seco.

Las formas farmacéuticas en comprimidos se pueden preparar a partir del principio activo en forma pulverizada, cristalina o granular, solo o en combinación con uno o más vehículos o excipientes descritos en la presente memoria, incluidos aglutinantes, disgregantes, polímeros para liberación controlada, lubricantes, diluyentes y/o colorantes. Los edulcorantes y saborizantes son especialmente útiles para la formación de comprimidos y pastillas masticables.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar descritas como cápsulas blandas o duras, que pueden estar hechas de gelatina, metilcelulosa, almidón o alginato de calcio. La cápsula de gelatina dura, también conocida como cápsula de llenado en seco (DFC, por sus siglas en inglés), consiste en dos secciones, una que se desliza sobre la otra, de esta manera envolviendo completamente el principio activo. La cápsula elástica y blanda (SEC, por sus siglas en inglés) es una envoltura globular blanda, como una envoltura de gelatina, que se plastifica mediante la adición de glicerina, sorbitol o un poliol similar. Las envolturas blandas de gelatina pueden contener un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos. Los conservantes adecuados son los que se describen en la presente memoria, incluidos metil- y propil-parabenos, y el ácido sórbico. Las formas farmacéuticas líquidas, semisólidas y sólidas descritas en la presente memoria se pueden encapsular en una cápsula. Entre las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas adecuadas se incluyen soluciones y suspensiones en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos. Las cápsulas que contienen dichas soluciones se pueden preparar como se describe en las patentes de EE.UU. n.º 4.328.245, 4.409.239 y 4.410.545. Las cápsulas también pueden estar recubiertas según es sabido por los expertos en la técnica con el fin de modificar o mantener la disolución del principio activo.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar descritas como formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, incluidas emulsiones, soluciones, suspensiones, elixires y jarabes. Una emulsión es un sistema de dos fases, en el que un líquido se dispersa en forma de glóbulos pequeños en otro líquido, que puede ser aceite-en-agua o agua-en-aceite. Las emulsiones pueden incluir líquidos no acuosos o disolventes, emulsionantes y conservantes aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las suspensiones pueden incluir un agente de suspensión y conservante aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las soluciones alcohólicas acuosas pueden incluir un acetal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, como un di(alquilo de cadena corta) acetal de un aldehído de un alquilo de cadena corta (el término «de cadena corta» significa que el alquilo tiene entre 1 y 6 átomos de carbono), por ejemplo, acetaldehído dietil acetal; y un disolvente miscible en agua que tiene uno o más grupos hidroxilo, como propilenglicol y etanol. Los elixires son soluciones hidroalcohólicas transparentes y endulzadas. Los jarabes son soluciones acuosas concentradas de un azúcar, por ejemplo, la sucrosa, y también pueden contener un conservante. Una forma farmacéutica líquida, por ejemplo, una solución en un polietilenglicol se puede diluir con una cantidad suficiente de un vehículo líquido aceptable desde el punto de vista farmacéutico, por ejemplo, el agua, para ser medida convenientemente para la administración.

Entre otras formas farmacéuticas líquidas y semisólidas útiles se incluyen, entre otras, las que contienen el principio o principios activos descritos en la presente memoria, y un mono- o poli-alquilenglicol dialquilado, incluidos, el 1,2-dimetoximetano, la diglima, la triglima, la tetraglima, el dimetil éter de polietilenglicol 350, el dimetil éter de polietilenglicol 550, el dimetil éter de polietilenglicol 750, donde 350, 550 y 750 hace referencia al peso molecular promedio

aproximado del polietilenglicol. Estas formulaciones también pueden comprender uno o más antioxidantes, como el hidroxitolueno butilado (BHT), el hidroxianisol butilado (BHA), el galato de propilo, la vitamina E, la hidroquinona, las hidroxycumarinas, la etanolamina, la lecitina, la cefalina, el ácido ascórbico, el ácido málico, el sorbitol, el ácido fosfórico, el bisulfito [de sodio], el metabisulfito de sodio, el ácido tiodipropiónico y sus ésteres, y ditiocarbamatos.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para administración por vía oral también pueden estar descritas en forma de liposomas, micelas, microesferas o nanosistemas. Las formas farmacéuticas micelares se pueden preparar según se describe en la patente de EE.UU. n.º 6.350.458.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar descritas como gránulos y polvos no efervescentes o efervescentes para su reconstitución en una forma farmacéutica líquida. Los vehículos y excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que se utilizan en los gránulos y polvos no efervescentes pueden incluir diluyentes, edulcorantes y humectantes. Los vehículos y excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico que se utilizan en los gránulos y polvos efervescentes pueden incluir ácidos orgánicos y una fuente de dióxido de carbono.

En todas las formas farmacéuticas mencionadas más arriba se pueden utilizar colorantes y saborizantes.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden coformular con otros principios activos que no afecten a la acción terapéutica deseada, o con sustancias que complementen la acción deseada, como drotrecogina α e hidrocortisona.

B. Administración por vía parenteral

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía parenteral mediante inyección, infusión, o implantación para administración local o generalizada. La administración por vía parenteral, como se utiliza en la presente memoria, incluye la administración intravenosa, intrarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinoval y subcutánea.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden formular en cualesquiera formas farmacéuticas que sean adecuadas para la administración por vía parenteral, incluidas soluciones, suspensiones, emulsiones, micelas, liposomas, microesferas, nanosistemas y formas sólidas adecuadas para preparar soluciones o suspensiones en un líquido antes de la inyección. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar conforme a métodos convencionales que los expertos en ciencias farmacéuticas conocen (véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*).

Las composiciones farmacéuticas para administración por vía parenteral pueden incluir uno o más vehículos y excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, incluidos, entre otros, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes dispersantes y de suspensión, humectantes o emulsionantes, complejantes, secuestrantes o quelantes, crioprotectores, lioprotectores, espesantes, agentes para ajustar el pH y gases inertes.

Entre los vehículos acuosos adecuados se incluyen, entre otros, el agua, la solución salina, la solución salina fisiológica o la solución salina amortiguada con fosfato (PBS), el cloruro de sodio para inyectables, la inyección de Ringer, la dextrosa isotónica para inyectables, el agua aséptica para inyectables, la dextrosa y la inyección de Ringer con lactato. Entre los vehículos no acuosos se incluyen, entre otros, los aceites fijos de origen vegetal, el aceite de ricino, el aceite de maíz, el aceite de semilla de algodón, el aceite de oliva, el aceite de cacahuete, el aceite de menta, el aceite de cártamo, el aceite de sésamo, el aceite de soja, los aceites vegetales hidrogenados, el aceite de soja hidrogenado, los triglicéridos de cadena media de aceite de coco y el aceite de palmiste. Entre los vehículos miscibles en agua se incluyen, entre otros, el etanol, el 1,3-butanodiol, el polietilenglicol líquido (por ejemplo, polietilenglicol 300 y polietilenglicol 400), el propilenglicol, la glicerina, la *N*-metil-2-pirrolidona, la dimetilacetamida y el dimetilsulfóxido.

Entre los antimicrobianos o conservantes adecuados se incluyen, entre otros, los fenoles, los cresoles, los compuestos mercuriales, el alcohol bencílico, el clorobutanol, los *p*-hidroxibenzoatos de metilo y propilo, el timerosal, el cloruro de benzalconio, el cloruro de bencetonio, los metil- y propil-parabenos, y el ácido sórbico. Entre los agentes isotónicos adecuados se incluyen, entre otros, el cloruro de sodio, la glicerina y la dextrosa. Entre los amortiguadores adecuados se incluyen, entre otros, el fosfato y el citrato. Los antioxidantes adecuados son aquellos que se describen en la presente memoria, incluidos el bisulfito [de sodio] y el metabisulfito de sodio. Entre los anestésicos locales adecuados se incluyen, entre otros, el clorhidrato de procaína. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados son aquellos que se describen en la presente memoria, incluidos la carboximetilcelulosa de sodio, la hidroxipropilmetilcelulosa y la polivinilpirrolidona. Entre los emulsionantes adecuados se incluyen los descritos en la presente memoria, incluidos el monolaurato de polioxietileno sorbitán, el monooleato de polioxietileno sorbitán 80 y el oleato de trietanolamina. Entre los quelantes o secuestrantes adecuados se incluyen, entre otros, el EDTA. Entre los agentes adecuados para ajustar el pH se incluyen, entre otros, el hidróxido de sodio, el ácido clorhídrico, el ácido cítrico y el ácido láctico. Entre los complejantes

adecuados se incluyen, entre otros, las ciclodextrinas, incluidas la α -ciclodextrina, la β -ciclodextrina, la hidroxipropil- β -ciclodextrina, la sulfobutil éter β -ciclodextrina y la sulfobutil éter 7- β -ciclodextrina (CAPTISOL[®], CyDex, Lenexa, KS).

5 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden formular para administración de una dosis única o de dosis múltiples. Las formulaciones para dosis única están embaladas en una ampolla, un vial o una jeringa. Las formulaciones para dosis múltiples por vía parenteral deben contener un antimicrobiano a concentraciones bacteriostáticas o fungistáticas. Todas las formulaciones por vía parenteral deben ser asépticas, como se conoce y se practica en la técnica.

10 En una realización, las composiciones farmacéuticas se describen como soluciones asépticas listas para usar. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se describen como productos asépticos secos solubles, incluidos polvos liofilizados y comprimidos hipodérmicos para reconstitución en un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se describen como suspensiones asépticas listas para usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se describen como productos asépticos secos insolubles para reconstitución en un vehículo antes de usar. En otra realización más, las composiciones farmacéuticas se describen como emulsiones asépticas listas para usar.

20 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular como una suspensión, un sólido, un semisólido o un líquido tixotrópico para administración mediante un depósito implantado. En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se dispersan en una matriz sólida interna, la cual está rodeada por una membrana polimérica externa que es insoluble en los líquidos corporales pero que permite que el principio activo en las composiciones farmacéuticas se difunda a través de esta.

25 Entre las matrices internas adecuadas se incluyen el polimetilmetacrilato, el polibutilmetacrilato, el cloruro de polivinilo plastificado o sin plastificar, el nailon plastificado, el polietilentereftalato plastificado, la goma natural, el poliisopreno, el poliisobutileno, el polibutadieno, el polietileno, los copolímeros de etileno-acetato de vinilo, las gomas de silicona, los polidimetilsiloxanos, los copolímeros de carbonato de silicio, los polímeros hidrofílicos como hidrogeles de ésteres del ácido acrílico y metacrílico, el colágeno, el alcohol polivinílico reticulado y el acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado.

30 Entre las membranas poliméricas externas adecuadas se incluyen el polietileno, el polipropileno, los copolímeros de etileno-propileno, los copolímeros de etileno-acrilato de etilo, los copolímeros de etileno-acetato de vinilo, las gomas de silicona, los polidimetilsiloxanos, la goma de neopreno, el polietileno clorado, el cloruro de polivinilo, los copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, el ionómero de tereftalato de polietileno, la goma de butilo, las gomas de epiclorhidrina, el copolímero de etileno-alcohol vinílico, el terpolímero de etileno-acetato de vinilo-alcohol vinílico y el copolímero de etileno-viniloxietanol.

C. Administración por vía tópica

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica en la piel, los orificios o la mucosa. La administración por vía tópica, como se describe en la presente memoria, incluye la administración por vía (intra)dérmica, conjuntiva, intracorneal, intraocular, oftálmica, ótica, transdérmica, nasal, vaginal, uretral, respiratoria y rectal.

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden formular en cualquier forma farmacéutica que sea adecuada para la administración por vía tópica con el fin de lograr un efecto local o generalizado, incluidas emulsiones, soluciones, suspensiones, pomadas, geles, hidrogeles, ungüentos, polvos para espolvorear, apósitos, elixires, lociones, suspensiones, tinturas, pastas, espumas, películas, esprays, irrigaciones, aerosoles, supositorios, vendas o parches dérmicos. La formulación por vía tópica de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también puede comprender liposomas, micelas, microsferas, nanosistemas y mezclas de los mismos.

55 Entre los vehículos y excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y adecuados para su uso en las formulaciones por vía tópica descritas en la presente memoria se incluyen, entre otros, vehículos acuosos, vehículos miscibles en agua, vehículos no acuosos, antimicrobianos o conservantes contra el crecimiento de microorganismos, estabilizantes, potenciadores de la solubilidad, agentes isotónicos, amortiguadores, antioxidantes, anestésicos locales, agentes dispersantes y de suspensión, humectantes o emulsionantes, complejantes, quelantes o secuestrantes, potenciadores de la penetración, crioprotectores, lioprotectores, espesantes y gases inertes.

60 Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar por vía tópica mediante electroporación, iontoforesis, fonoforesis, sonoforesis, e inyección con microaguja o sin aguja, como POWDERJECTTM (Chiron Corp., Emeryville, California, EE.UU.), y BIOJECTTM (Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, Oregón, EE.UU.).

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria pueden estar descritas en forma de ungüentos, pomadas y geles. Entre los vehículos en ungüento adecuados se incluyen los vehículos oleaginosos o

5 hidrocarbonados, incluidos la manteca, la manteca benzoada, el aceite de oliva, el aceite de semilla de algodón y otros aceites y la vaselina blanca; los vehículos emulsificables o de absorción, como la vaselina hidrofílica, el sulfato de hidroxistearina y la lanolina anhidra; los vehículos que eliminan el agua, como los ungüentos hidrofílicos; los vehículos en ungüento hidrosolubles, incluidos los polietilenglicoles con diversos pesos moleculares; los vehículos en emulsión, ya sean emulsiones de agua en aceite o emulsiones de aceite en agua, incluidos el alcohol cetílico, el monoestearato de glicerilo, la lanolina y el ácido esteárico (véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*). Estos vehículos son emolientes, pero por lo general requieren la adición de antioxidantes y conservantes.

10 Una base adecuada para pomada puede ser aceite en agua o agua en aceite. Los vehículos en pomada se pueden lavar con agua, y contener una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa también se denomina fase «interna», que por lo general comprende vaselina y un alcohol graso como alcohol cetílico o estearílico. El volumen de la fase acuosa es normalmente, aunque no necesariamente, superior al de la fase oleosa y, por lo general, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en pomada puede ser un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfótero.

15 Los geles son sistemas semisólidos tipo suspensión. Los geles de una sola fase contienen macromoléculas orgánicas distribuidas sustancialmente de manera uniforme por todo el vehículo líquido. Entre los gelificantes adecuados se incluyen los polímeros reticulados del ácido acrílico, como los carbómeros, los carboxipolialquilenos y Carbopol®; los polímeros hidrofílicos, como los óxidos de polietileno, los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y el alcohol polivinílico; los polímeros de celulosa, como la hidroxipropilcelulosa, la hidroxietilcelulosa, la hidroxipropilmetilcelulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y la metilcelulosa; las gomas, como la goma de xantano y de tragacanto; el alginato de sodio; y la gelatina. Con el fin de preparar un gel uniforme, se pueden añadir agentes dispersantes como el alcohol o la glicerina, o el gelificante se puede dispersar mediante trituración, mezclado mecánico y/o agitación.

25 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía rectal, uretral, vaginal o perivaginal en forma de supositorios, pesarios, sondas, emplastos o cataplasmas, pastas, polvos, apósitos, pomadas, tiritas, anticonceptivos, ungüentos, soluciones, emulsiones, suspensiones, tapones, geles, espumas, aerosoles o enemas. Estas formas farmacéuticas se pueden fabricar mediante procesos convencionales como los descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*.

30 Los supositorios para administración por vía rectal, uretral y vaginal son cuerpos sólidos que se insertan en los orificios del cuerpo, y son sólidos a temperaturas normales, pero se derriten o se reblandecen a la temperatura del cuerpo humano para liberar el principio o principios activos dentro de los orificios. Entre los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico utilizados en supositorios para administración por vía rectal y vaginal se incluyen las bases o vehículos, como agentes rigidizantes, que producen un punto de fusión cercano a la temperatura corporal, cuando se formulan con las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria; y antioxidantes como los descritos en la presente memoria, incluidos el bisulfito [de sodio] y el metabisulfito de sodio. Entre los vehículos adecuados se incluyen, entre otros, la manteca de cacao (aceite de teobroma), la glicerina-gelatina, el carbowax (polioxietilenglicol), el esperma de ballena, la parafina, la cera blanca y amarilla, y mezclas adecuadas de mono-, di- y triglicéridos de ácidos grasos; hidrogeles, como el alcohol polivinílico, el metacrilato de hidroxietilo y el ácido poliacrílico; y la gelatina glicerinada. Se pueden utilizar combinaciones de diversos vehículos. Los supositorios para administración por vía rectal y vaginal se pueden preparar mediante métodos de compresión o moldeo. El peso habitual de un supositorio para administración por vía rectal y vaginal es de aproximadamente 2 a aproximadamente 3 g.

45 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía oftálmica en forma de soluciones, suspensiones, ungüentos, emulsiones, soluciones que forman un gel, polvos para soluciones, geles, insertos oculares e implantes.

50 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden administrar por vía intranasal o mediante inhalación a las vías respiratorias. Las composiciones farmacéuticas pueden estar descritas en la forma de un spray o una solución para administración utilizando un recipiente a presión, una bomba, un aerosol o un atomizador, como un atomizador que funciona con electrohidrodinámica para producir una niebla fina, o un nebulizador, solo o en combinación con un propulsor adecuado, como 1,1,1,2-tetrafluoroetano o 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano. Las composiciones farmacéuticas también pueden estar descritas como un polvo seco para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte como la lactosa o fosfolípidos; y gotas nasales. Para uso intranasal, el polvo puede comprender un bioadhesivo, incluidos el quitosano o la ciclodextrina.

60 Las soluciones o suspensiones para uso en un recipiente a presión, bomba, aerosol, atomizador o nebulizador se pueden formular para contener etanol, etanol acuoso u otro agente adecuado para dispersar, solubilizar o prolongar la liberación del principio activo descrito en la presente memoria, un propulsor como disolvente; y/o un tensioactivo, como trioleato de sorbitán, ácido oleico o ácido oligoláctico.

65 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden micronizar para lograr un tamaño adecuado para la administración mediante inhalación, como aproximadamente 50 µm o menos, o aproximadamente 10 µm o menos. Las partículas con dichos tamaños se pueden preparar mediante un método de

molturación que los expertos en la materia conocen, como molienda a chorro en espiral, molienda a chorro en lecho fluidificado, procesamiento de fluidos supercríticos para formar nanopartículas, homogeneización a alta presión o secado por atomización.

5 Las cápsulas, los blísteres y los cartuchos para uso en un inhalador o insuflador se pueden formular para contener una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria; una base en polvo adecuada, como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, como la *L*-leucina, el manitol o el estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o estar en forma de monohidrato. Otros excipientes o vehículos adecuados incluyen el dextrano, la glucosa, la maltosa, el sorbitol, el xilitol, la fructosa, la sucrosa y la trehalosa. Las composiciones farmacéuticas descritas

10 en la presente memoria para administración por inhalación/vía intranasal también pueden comprender un sabor adecuado, como el mentol y el levomentol, o edulcorantes, como la sacarina o la sacarina de sodio.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria para administración por vía tópica pueden estar formuladas para liberación inmediata o modificada, incluidas la liberación retardada, mantenida, intermitente, controlada, dirigida y programada.

20 D. Liberación modificada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden formular como una forma farmacéutica de liberación modificada. Como se utiliza en la presente memoria, el término «liberación modificada» hace referencia a una forma farmacéutica para la cual la velocidad o el lugar de liberación del principio o principios activos son distintos de los de una forma farmacéutica de liberación inmediata cuando se administra por la misma vía. Las composiciones farmacéuticas en formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden preparar utilizando diversos dispositivos de liberación modificada y métodos que los expertos en la técnica conocen, incluidos, entre otros, dispositivos de liberación controlada desde una matriz, dispositivos osmóticos de liberación controlada, dispositivos multiparticulados de liberación controlada, resinas de intercambio iónico, recubrimientos entéricos, recubrimientos de varias capas, microesferas, liposomas y combinaciones de los mismos. La velocidad de liberación del principio o principios activos también se puede modificar variando los tamaños de partícula y el polimorfismo del principio o principios activos.

Entre los ejemplos de liberación modificada se incluyen, entre otros, los descritos en las patentes de EE.UU. n.º: 3.845.770; 3.916.899; 3.536.809; 3.598.123; 4.008.719; 5.567.533; 5.059.595; 5.591.767; 5.120.548; 5.073.543; 5.693.476; 5.354.556; 5.639.480; 5.733.566; 5.739.108; 5.894.474; 5.922.356; 5.972.891; 5.980.945; 5.993.855; 6.045.830; 6.087.324; 6.113.943; 6.197.350; 6.248.363, 6.264.970; 6.267.981, 6.376.461; 6.419.961; 6.589.548; 6.613.358; y 6.699.500.

35 1. Dispositivos de liberación controlada desde una matriz

40 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo de liberación controlada desde una matriz que los expertos en la técnica conocen (véase Takada *et al.* en *Enciclopedia of Controlled Drug Delivery*, vol. 2, Matiowitz ed., Wiley, 1999).

45 En una realización, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se formulan utilizando un dispositivo con una matriz erosionable, que se puede hinchar en agua, es erosionable o contiene polímeros solubles, incluidos polímeros sintéticos, y polímeros de origen natural y derivados, como polisacáridos y proteínas.

50 Entre los materiales útiles para formar una matriz erosionable se incluyen, entre otros, la quitina, el quitosano, el dextrano y el pululano; la goma agar, la goma arábica, la goma de karaya, la goma de garrofin, la goma de tragacanto, el carragenano, la goma ghatti, la goma guar, la goma de xantano y el escleroglucano; los almidones, como la dextrina y la maltodextrina; los coloides hidrofílicos, como la pectina; los fosfoglicéridos, como la lecitina; los alginatos; el alginato de propilenglicol; la gelatina; el colágeno; y derivados celulósicos, como la etilcelulosa (EC), la metiletilcelulosa (MEC), la carboximetilcelulosa (CMC), la CMEC, la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), el acetato de celulosa (AC), el propionato de celulosa, el butirato de celulosa, el acetato butirato de celulosa (CAB), el CAP, el CAT, la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), el HPMCP, el HPMCAS, el acetato trimelitato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAT) y la etilhidroxietilcelulosa (EHEC); la pirrolidona de polivinilo; el alcohol polivinílico; el acetato de polivinilo; los ésteres de ácidos grasos y glicerol; la poliacrilamida; el ácido poliacrílico; los copolímeros de ácido etacrílico o ácido metacrílico (EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, Nueva Jersey, EE. UU.); el poli(2-hidroxietilmetacrilato); los poliláctidos; los copolímeros de ácido *L*-glutámico y etil-*L*-glutamato; los copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico; el ácido poli-*D*-(-)-3-hidroxibutírico; y otros derivados del ácido acrílico, como homopolímeros y copolímeros de cloruro de butilmetacrilato, metilmetacrilato, etilmetacrilato, etilacrilato, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y (trimetilaminoetil)metacrilato.

65 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas están formuladas con un dispositivo de matriz no erosionable. El principio o principios activos se disuelven o se dispersan en una matriz inerte y se liberan principalmente

mediante difusión a través de la matriz inerte una vez administrados. Entre los materiales adecuados para su uso en un dispositivo de matriz no erosionable se incluyen, entre otros, los plásticos insolubles, como el polietileno, el polipropileno, el poliisopreno, el poliisobutileno, el polibutadieno, el metacrilato de polimetilo, el metacrilato de polibutilo, el polietileno clorado, el cloruro de polivinilo, los copolímeros de acrilato de metilo-metacrilato de metilo, los copolímeros de etileno-acetato de vinilo, los copolímeros de etileno-propileno, los copolímeros de etileno-acrilato de etilo, los copolímeros de cloruro de vinilo con acetato de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno y propileno, el tereftalato de polietileno ionomérico, la goma de butilo, las gomas de epiclorhidrina; el copolímero de etileno-alcohol vinílico, el terpolímero de etileno-acetato de vinilo-alcohol vinílico, el copolímero de etileno-viniloxietanol, el cloruro de polivinilo, el nailon plastificado, el tereftalato de polietileno plastificado, la goma natural, las gomas de silicona, los polidimetilsiloxanos y los copolímeros de carbonato de silicio; los polímeros hidrofílicos, como la etilcelulosa, el acetato de celulosa, la crospovidona y el acetato de polivinilo reticulado parcialmente hidrolizado; y compuestos grasos, como la cera de camauba, la cera microcristalina y los triglicéridos.

En un sistema de liberación controlada desde una matriz, la cinética de liberación deseada se puede controlar, por ejemplo, mediante el tipo de polímero utilizado, la viscosidad del polímero, los tamaños de partícula del polímero y/o el principio o principios activos, la relación principio o principios activos/polímero, y otros excipientes o vehículos en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden preparar mediante métodos que los expertos en la técnica conocen, incluidos compresión directa, granulación por vía húmeda seguida por compresión o granulación por fusión seguida por compresión.

2. Dispositivos osmóticos de liberación controlada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar utilizando un dispositivo osmótico de liberación controlada, incluidos un sistema de una cámara, un sistema de dos cámaras, la tecnología de membrana asimétrica (AMT) y un sistema de núcleo extrusor (ECS, por sus siglas en inglés). En general, dichos dispositivos tienen al menos dos partes: (a) el núcleo, el cual contiene el principio o principios activos; y (b) una membrana semipermeable con al menos una vía de administración, que encapsula el núcleo. La membrana semipermeable controla el influjo de agua al núcleo desde un entorno acuoso de uso para producir la liberación del fármaco mediante extrusión a través de la vía o vías de administración.

Además del principio o principios activos, el núcleo del dispositivo osmótico opcionalmente incluye un agente osmótico, el cual genera una fuerza impulsora para el transporte de agua a partir del entorno de uso hacia el interior del núcleo del dispositivo. En una clase de polímeros hidrofílicos hinchables en agua como agentes osmóticos, también denominados «osmopolímeros» e «hidrogeles», se incluyen, entre otros, los polímeros hidrofílicos de vinilo y acrílicos, los polisacáridos como el alginato de calcio, el óxido de polietileno (PEO), el polietilenglicol (PEG), el polipropilenglicol (PPG), el poli(2-hidroxietilmetacrilato), el ácido poli(acrílico), el ácido poli(metacrílico), la polivinilpirrolidona (PVP), la PVP reticulada, el alcohol polivinílico (PVA), los copolímeros de PVA-PVP, los copolímeros de PVA-PVP con monómeros hidrofóbicos, como el metacrilato de metilo y el acetato de vinilo, los poliuretanos hidrofílicos que contienen bloques grandes de PEO, la croscarmelosa de sodio, el carragenano, la hidroxietilcelulosa (HEC), la hidroxipropilcelulosa (HPC), la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la carboximetilcelulosa (CMC) y la carboxietilcelulosa (CEC), el alginato de sodio, el policarbófilo, la gelatina, la goma de xantano y el glicolato de almidón sódico.

La otra clase de agentes osmóticos son osmógenos, los cuales pueden absorber agua para producir un gradiente de presión osmótica a través de la barrera del recubrimiento circundante. Entre los osmógenos adecuados se incluyen, entre otros, sales inorgánicas, como el sulfato de magnesio, el cloruro de magnesio, el cloruro de calcio, el cloruro de sodio, el cloruro de litio, el sulfato de potasio, los fosfatos de potasio, el carbonato de sodio, el sulfito de sodio, el sulfato de litio, el cloruro de potasio y el sulfato de sodio; glúcidos, como la dextrosa, la fructosa, la glucosa, el inositol, la lactosa, la maltosa, el manitol, la rafinosa, el sorbitol, la sucrosa, la trehalosa y el xilitol; ácidos orgánicos, como el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido fumárico, el ácido cítrico, el ácido maleico, el ácido sebáico, el ácido sórbico, el ácido adípico, el ácido edético, el ácido glutámico, el ácido *p*-toluensulfónico, el ácido succínico y el ácido tartárico; la urea; y mezclas de los mismos.

Se pueden utilizar agentes osmóticos con distintas velocidades de disolución para influir en la rapidez con la que el principio o principios activos se administran inicialmente desde la forma farmacéutica. Por ejemplo, se pueden utilizar glúcidos amorfos, como Mannogeme EZ (SPI Pharma, Lewes, Delaware, EE.UU.), para proporcionar una liberación más rápida durante el primer par de horas con el fin de producir rápidamente el efecto terapéutico deseado, y liberar de manera gradual y continua la cantidad restante con el fin de mantener el nivel deseado de efecto terapéutico o profiláctico durante un período prolongado de tiempo. En este caso, el principio o principios activos se liberan a la velocidad necesaria para reemplazar la cantidad del principio activo metabolizado y excretado.

El núcleo también puede incluir una amplia variedad de otros excipientes y vehículos como los descritos en la presente memoria para potenciar el rendimiento de la forma farmacéutica, o para mejorar la estabilidad o el procesamiento.

Entre los materiales útiles para formar la membrana semipermeable se incluyen acrílicos, vinilos, éteres, poliamidas, poliésteres y derivados celulósicos en diversos grados que son permeables al agua e insolubles en agua a pH pertinentes desde un punto de vista fisiológico, o son susceptibles de volverse insolubles en agua mediante alteraciones químicas, como la reticulación. Entre los ejemplos de polímeros adecuados útiles para formar el recubrimiento se incluyen el acetato de celulosa (AC), el diacetato de celulosa, el triacetato de celulosa, el propionato de AC, el nitrato de celulosa, el acetato butirato de celulosa (CAB), el etil carbamato de AC, el CAP, el metil carbamato de AC, el succinato de AC, el acetato trimelitato de celulosa (CAT), el dimetilaminoacetato de AC, el etil carbonato de AC, el cloroacetato de AC, el etiloxalato de AC, el metilsulfonato de AC, el butilsulfonato de AC, el *p*-toluensulfonato de AC, el acetato de agar, el triacetato de amilosa, el acetato de β -glucano, el triacetato de β -glucano, el acetato de dimetil acetaldehído, el triacetato de goma de garrofin, el acetato de vinilo-etileno hidroxilado, la EC, el PEG, el PPG, los copolímeros de PEG-PPG, la PVP, la HEC, la HPC, la CMC, la CMEC, la HPMC, el HPMCP, el HPMCAS, el HPMCAT, ácidos y ésteres poli(acrílicos), ácidos y ésteres poli(metacrílicos) y copolímeros de los mismos, el almidón, el dextrano, la dextrina, el quitosano, el colágeno, la gelatina, polialquenos, poliéteres, polisulfonas, poliétersulfonas, poliestirenos, haluros de polivinilo, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas plastificados, no plastificados y reforzados.

La membrana semipermeable también puede ser una membrana hidrofóbica microporosa, donde los poros están sustancialmente llenos con un gas y no están humedecidos con el medio acuoso, pero son permeable al vapor de agua, como se describe en la patente de EE.UU. n.º 5.798.119. Dicha membrana hidrofóbica pero permeable al agua-vapor normalmente se compone de polímeros hidrofóbicos como los polialquenos, el polietileno, el polipropileno, el politetrafluoroetileno, derivados del ácido poliacrílico, poliéteres, polisulfonas, poli(éter sulfonas), poliestirenos, haluros de polivinilo, el fluoruro de polivinilideno, ésteres y éteres de polivinilo, ceras naturales y ceras sintéticas.

La vía o vías de administración en la membrana semipermeable se pueden formar después del recubrimiento mediante perforación mecánica o por láser. La vía o vías de administración también se pueden formar *in situ* mediante erosión de un tapón de material hidrosoluble o mediante rotura de una porción más delgada de la membrana sobre una indentación en el núcleo. Además, las vías de administración se pueden formar durante el proceso de recubrimiento, como en el caso de los recubrimientos de membrana asimétrica del tipo descrito en las patentes de EE.UU. n.º 5.612.059 y 5.698.220.

La cantidad total del principio o principios activos liberados y la velocidad de liberación se pueden modular sustancialmente mediante el grosor y la porosidad de la membrana semipermeable, la composición del núcleo, así como el número, el tamaño y la posición de las vías de administración.

Las composiciones farmacéuticas en una forma farmacéutica de liberación controlada por ósmosis también pueden comprender excipientes o vehículos convencionales adicionales como los descritos en la presente memoria para potenciar el rendimiento o el procesamiento de la formulación.

Las formas farmacéuticas de liberación controlada por ósmosis se pueden preparar conforme a métodos y técnicas convencionales que los expertos en la técnica conocen (véase *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, supra*; Santus y Baker, *J. Controlled Release* 1995, 35, 1-21; Verma *et al.*, *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2000, 26, 695-708; Verma *et al.*, *J. Controlled Release* 2002, 79, 7-27).

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan como formas farmacéuticas de liberación controlada fabricadas mediante AMT, que comprenden una membrana osmótica asimétrica que recubre un núcleo que comprende el principio o principios activos y otros excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Véanse las patentes de EE.UU. n.º 5.612.059 y WO 2002/17918. Las formas farmacéuticas de liberación controlada fabricadas mediante AMT se pueden preparar conforme a métodos y técnicas convencionales que los expertos en la técnica conocen, incluidos la compresión directa, la granulación por vía seca, la granulación por vía húmeda y un método de recubrimiento por inmersión.

En determinadas realizaciones, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se formulan como formas farmacéuticas de liberación controlada con ECS, que comprenden una membrana osmótica que recubre un núcleo que comprende el principio o principios activos, hidroxietilcelulosa, y otros excipientes o vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

3. Dispositivos multiparticulados de liberación controlada

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria en una forma farmacéutica de liberación modificada se pueden fabricar como un dispositivo multiparticulado de liberación controlada, el cual comprende una multiplicidad de partículas, gránulos o minigránulos con un diámetro que va de aproximadamente 10 μm a aproximadamente 3 mm, de aproximadamente 50 μm a aproximadamente 2,5 mm, o de aproximadamente 100 μm a aproximadamente 1 mm. Dichas multipartículas se pueden preparar mediante procesos que los expertos en la técnica conocen, incluidas la granulación por vía seca y húmeda, la extrusión-esferonización, la compactación con rodillos, la solidificación por fusión, y mediante recubrimiento por atomización de núcleos (semillas). Véase, por ejemplo,

Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; y *Pharmaceutical Pelletización Technology*; Marcel Dekker: 1989.

Otros excipientes o vehículos como los descritos en la presente memoria se pueden mezclar con las composiciones farmacéuticas para facilitar el procesamiento y la formación de las multipartículas. Las partículas resultantes pueden en sí mismas constituir el dispositivo multiparticulado o pueden estar recubiertas por diversos materiales formadores de películas, como polímeros entéricos, hinchables en agua e hidrosolubles. Las multipartículas pueden estar adicionalmente procesadas en forma de cápsula o comprimido.

4. Administración selectiva

Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria también se pueden formular para que actúen sobre un tejido, receptor u otra zona determinados del cuerpo del sujeto a tratar, incluidos sistemas de administración con liposomas, eritrocitos resellados y anticuerpos. Algunos ejemplos incluyen, entre otros, las patentes de EE.UU. n.º 6.316.652; 6.274.552; 6.271.359; 6.253.872; 6.139.865; 6.131.570; 6.120.751; 6.071.495; 6.060.082; 6.048.736; 6.039.975; 6.004.534; 5.985.307; 5.972.366; 5.900.252; 5.840.674; 5.759.542 y 5.709.874.

Polimorfos de los compuestos con la fórmula I

Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracterizaron mediante difracción de rayos X de polvo. Los espectros de difracción de rayos X de polvo de las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I son sustancialmente iguales, como se muestra en las Figuras 1-6.

La forma A de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X de polvo a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,703, 8,321, 12,681, 13,5, 15,54, 18,915, 20,359, 21,161, 21,762, 25,04 y 28,518.

La forma B de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X de polvo a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,668, 25,543, 28,022 y 35,02.

La forma C de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,715, 8,385, 12,68, 13,5, 15,539, 16,282, 18,902, 19,737, 20,34, 21,161, 21,756, 25,02, 25,601, 26,231, 28,518, 31,54, 33,156, 33,637 y 35,158.

La forma D de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 6,74, 7,421, 8,341, 10,219, 12,7, 13,502, 14,9, 15,581, 20,36, 21,221, 21,761, 25,078, 31,04, 34,018 y 35,136.

La forma E de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 5,527, 7,162, 9,075, 9,567, 11,201, 14,45, 14,76, 16,86, 17,467, 19,201, 19,619, 20,241, 20,65, 21,76, 22,695, 23,05, 24,4, 25,02, 26,519, 26,642, 31,52 y 35,435.

La forma F de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) de la presente descripción se caracteriza por que el cristal da picos de difracción de elevada intensidad en el espectro de difracción de rayos X a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente 5,581, 7,183, 11,22, 14,499, 14,802, 16,662, 19,242, 20,317, 21,728, 22,637 y 35,445.

En los espectros de absorción infrarroja de las Figuras 7-12, el eje horizontal muestra el número de onda en cm^{-1} y el eje vertical muestra la transmitancia en porcentaje (%).

La sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina) se ha caracterizado mediante difracción de rayos X de polvo.

Los espectros de difracción de rayos X de polvo de los cristales de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina, formas A-F) son sustancialmente iguales que los espectros de difracción de rayos X de polvo que se muestran en las Figuras 1-6, respectivamente. Sin embargo, es sabido que los espectros de difracción de rayos X de polvo pueden contener errores de medición dependiendo de las condiciones experimentales. En particular, por lo general se sabe que las intensidades en un espectro de difracción de rayos X de polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales. Por lo tanto, se debe entender que las sales de la presente descripción

no están limitadas a los cristales cuyos espectros de difracción de rayos X de polvo son completamente idénticos a los espectros de difracción de rayos X de polvo que se muestran en las Figuras 1-6, y cualquier cristal cuyo espectro de difracción de rayos X de polvo sea sustancialmente igual a los espectros de difracción de rayos X de polvo mencionados anteriormente se encuentra dentro del alcance de la presente descripción. Los expertos en la técnica de difracción de rayos X de polvo pueden evaluar fácilmente la identidad sustancial mediante los espectros de difracción de rayos X de polvo.

Por lo general, un error de medición en el ángulo de difracción en difracción de rayos X suele ser aproximadamente del 5% o menos, y dicho grado de error de medición se debe tener en cuenta en lo que respecta a los ángulos de difracción. Además, se debe entender que las intensidades pueden fluctuar dependiendo de las condiciones experimentales.

La forma A de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 6,703 [29,3], 8,321 [19], 12,681 [77,5], 13,5 [47,9], 15,54 [17,7], 18,915 [24,4], 20,359 [100], 21,161 [38,3], 21,762 [26,1], 25,04 [27,8] y 28,518 [18,2]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma A de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 1.

Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma A de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestra en el Tabla 1. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 1.

TABLA 1

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,703	29,3	16,762	8,1	25,04	27,8	31,539	10,5
7,299	9	17,315	4,6	25,34	5,3	32,428	2,1
8,321	19	18,5	4,2	25,641	8	32,758	3,3
		18,915	24,4	26,261	6,4	33,162	7,3
10,195	3,6	19,757	6,1	26,461	4,9	33,957	10,4
12,681	77,5	20,359	100	26,666	1,6	35,181	15,5
13,5	47,9	21,161	38,3	27,265	6,7	36,024	1,8
14,863	9,3	21,762	26,1	28,518	18,2	36,368	1,6
15,54	17,7	22,195	2	28,822	6,2	36,814	2
15,92	3,8	22,92	2,8	30,419	2,5	37,76	3
16,290	11,4	24,064	1,7	31,001	7,9	38,68	5,1
						39,159	2,2

La forma B de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 6,683 [15,5], 10,201 [93,6], 13,441 [27,8], 15,517 [66,2], 18,198 [41], 19,719 [34,1], 20,258 [100], 21,68 [71,2], 22,668 [24,8], 25,543 [22,4], 28,022 [20,9] y 35,02 [33,4]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma B de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 2.

Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma B de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestran en el Tabla 2. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 2.

TABLA 2

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,683	15,5	22,668	24,8	31,379	8,2
10,201	93,6	23,923	2,7	31,978	9,1
13,441	27,8	25,322	9,6	32,260	10,5
15,014	7,6	25,543	22,4	32,701	6,5
15,517	66,2	26,502	6,7	32,961	2,3
16,458	1,5	27,122	9,5	34,12	9,1

16,640	10,3	27,567	5,5	35,02	33,4
17,206	2,7	28,022	20,9	36,024	3,1
18,198	41	28,64	4,4	36,842	2,6
19,719	34,1	29,241	10,6	37,5	6,7
20,258	100	29,650	7,1	38,341	3,9
21,68	71,2	31,079	11,9	38,750	1,2

5 La forma C de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 6,715 [21,4], 8,385 [20,6], 12,68 [80], 13,5 [40,7], 15,539 [20,2], 16,282 [24,3], 18,902 [48,9], 19,737 [17,4], 20,34 [100], 21,161 [79,4], 21,756 [30,5], 25,02 [31,5], 25,601 [18,9], 26,231 [15,2], 28,518 [30,2], 31,54 [18,7], 33,156 [14,2], 33,637 [16,5] y 33,158 [21,3]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma C de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 3.

10 Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma C de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestran en el Tabla 3. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 3.

15 TABLA 3

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,715	21,4	18,162	4,2	25,36	11,1	33,156	14,2
8,385	20,6	18,4	3	25,601	18,9	33,637	16,5
10,18	9,1	18,902	48,9	26,231	15,2	35,158	21,3
12,68	80	19,737	17,4	26,655	3,2	36,076	3,1
13,5	40,7	20,34	100	27,258	8,8	36,438	2,7
15,539	20,2	21,161	79,4	28,518	30,2	36,765	3,9
15,68	11,5	21,756	30,5	28,636	11,6	37,66	5,6
15,938	9,4	22,151	3,6	30,42	2,4	38,207	2,2
16,282	24,3	22,669	2,1	30,952	11,7	38,608	6,7
16,878	9,9	22,955	2,4	31,54	18,7	39,2	3,6
16,916	9,5	24,079	1,7	32,478	4,6		
17,302	8,2	25,02	31,5	32,775	3,9		

20 La forma D de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 6,74 [21,2], 7,421 [14], 8,341 [35,5], 10,219 [23], 12,7 [99,5], 13,502 [40,7], 14,9 [17,5], 15,581 [37,3], 20,36 [100], 21,221 [23,7], 21,761 [41], 25,078 [26,3], 31,04 [17,7], 34,018 [14,8] y 35,136 [22,7]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma D de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 4.

25 Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma D de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestran en el Tabla 4. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 4.

30 TABLA 4

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,74	21,2	18,54	7,2	25,604	9,7	32,742	4
7,421	14	1895	12,1	26,2	6	33,237	5,4
8,341	35,5	19,741	12	26,463	8,9	34,018	14,8
10,219	23	20,36	100	26,668	6,9	35,136	22,7
12,7	99,5	21,221	23,7	27,258	7,1	36,1	2,5
13,502	40,7	21,761	41	28,223	7,3	36,355	1,8
14,9	17,5	22,279	2,2	28,516	11,9	36,639	2,2

15,581	37,3	22,719	4,9	28,916	4,8	37,719	3,5
16,361	9,9	23,008	3	29,322	3,2	38,581	5,5
16,764	13	24,024	3,2	30,419	3,2	39,195	3,8
17,424	3	25,078	26,3	31,04	17,7		
18,276	10,2	25,388	5,9	31,66	10,6		

5 La forma E de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 5,527 [28], 7,162 [36,2], 9,075 [24,1], 9,567 [14,9], 11,201 [100], 14,45 [40,2], 14,76 [40,4], 16,86 [71,7], 17,467 [15,7], 19,201 [66,5], 19,619 [19,6], 20,241 [35,2], 20,65 [19,6], 21,76 [22,5], 22,695 [26,4], 23,05 [13,2], 24,4 [15,3], 25,02 [12,1], 26,519 [13,5], 26,642 [18,7], 31,52 [12,6] y 35,435 [17,9]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma E de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestra en la Figura 5.

10 Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma E de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestran en el Tabla 5. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 5.

15 TABLA 5

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
5,527	28	15,721	11,2	23,05	13,2	30,98	7,7
7,162	36,2	16,041	8,4	23,994	2	31,52	12,6
9,075	24,1	16,86	71,7	24,4	15,3	32,362	6,4
9,567	14,9	17,467	15,7	25,02	12,1	32,721	6
10,663	9	17,866	3	25,643	3,9	33,162	2,1
11,201	100	18,368	12,8	25,861	6,7	34,461	9,6
12,104	2,4	19,201	66,5	26,519	13,5	35,435	17,9
12,361	1,2	19,619	19,6	26,642	18,7	35,899	5,6
13,422	2,1	20,241	35,2	27,502	5,1	36,779	4,7
13,921	4,4	20,65	19,6	28,422	6,1	37,4	4,5
14,45	40,2	20,678	11,2	28,858	7,2	37,564	2
14,76	40,4	21,76	22,5	29,937	3,1	38,962	3,6
15,366	3,2	22,695	26,4				

20 La forma F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se caracteriza por que el cristal da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción 2θ de aproximadamente, [% intensidad relativa]: 5,581 [26,1], 7,183 [18,3], 11,22 [100], 14,499 [18,8], 14,802 [20,5], 16,662 [63,9], 19,242 [38,4], 20,317 [51,6], 21,728 [17,5], 22,637 [26,3] y 35,445 [16,2]. El espectro de difracción de rayos X de polvo de la forma F de la sal de clorhidrato de la presente descripción es sustancialmente igual al espectro de difracción de rayos X que se muestran en la Figura 6.

25 Los valores de 2θ característicos y la intensidad relativa (IR) en porcentaje para el espectro de difracción de la forma F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I se muestra en el Tabla 6. Así, en la presente memoria se describe un polimorfo de la sal de clorhidrato con la fórmula I que presenta al menos cuatro de los picos más intensos que figuran en el Tabla 6.

30 TABLA 6

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
5,581	26,1	15,599	5,1	23,101	9	31,597	9,1
6,605	6,4	15,798	6,1	24,425	11,9	32,374	1,6
7,183	18,3	16,087	3,6	25,042	7,1	33,32	1,3
9,079	7,7	16,662	63,9	25,921	7,7	34,524	6,3
9,576	9,1	17,519	10,6	26,537	5,4	35,112	4,7
10,206	2,4	18,407	5,6	26,939	10,1	35,445	16,2

10,735	4,4	19,242	38,4	27,194	5,3	35,660	1,3
11,22	100	19,66	11,8	27,578	2,5	36,727	2,3
12,133	3	20,317	51,6	28,243	3,9	36,961	3,2
13,447	9	20,67	8,8	28,921	3,5	37,464	2,9
13,963	2,2	20,923	6,3	29,4	1,6	38,023	1,9
14,499	18,8	21,728	17,5	29,808	2,6	37,777	3,6
14,802	20,5	22,637	26,3	31,064	3,7		

5 La difracción de rayos X de polvo es solo una de las muchas maneras de determinar la disposición de los átomos que comprenden la sal de clorhidrato de d_g -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_g -venlafaxina, formas A-F). Otros métodos bien conocidos en la técnica, como la difracción de rayos X de cristal único, se pueden utilizar para identificar las formas de sales anteriormente mencionadas de los compuestos con la fórmula I.

10 Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una elevada cristalinidad, es decir, sustancialmente no presentan material amorfo. Dichas sales proporcionan unos resultados de dosis más reproducibles. Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I son sustancialmente estables desde el punto de vista higroscópico, lo que mitiga posibles problemas asociados a los cambios de peso del principio activo durante la fabricación de cápsulas o comprimidos. Las formas A-F del clorhidrato del compuesto con la fórmula I también tienen una escasa tendencia a formar mezclas viscosas a partir de soluciones acuosas concentradas al dejarlas en reposo. Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una elevada solubilidad cinética en agua, lo que simplifica la administración de dosis en agua y hace que sean adecuadas para formas farmacéuticas inyectables. Además, las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I caracterizadas por ser más solubles facilitan la disolución de formas farmacéuticas sólidas de manera oportuna.

15 Las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I tienen una solubilidad cinética más elevada que la base libre del compuesto con la fórmula I. Además, las formas A-F de la sal de clorhidrato del compuesto con la fórmula I son más estables al aire y se pueden utilizar sin deliquesencia.

Métodos de uso

25 Se describen métodos para tratar un trastorno asociado a las monoaminas, que comprende administrar a un sujeto que presenta o del que se sospecha que presenta dicho trastorno una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

30 Entre los trastornos mediados por monoaminas se incluyen, entre otros, trastornos psicotrópicos, el trastorno de ansiedad, el trastorno de ansiedad generalizada, la depresión, el trastorno por estrés postraumático, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de pánico, los sofocos, la demencia senil, la migraña, el síndrome hepatopulmonar, el dolor crónico, el dolor nocisensible, el dolor neuropático, la retinopatía diabética dolorosa, la depresión bipolar, la apnea obstructiva del sueño, trastornos psiquiátricos, el trastorno disfórico premenstrual, la fobia social, el trastorno de ansiedad social, la incontinencia urinaria, la anorexia, la bulimia nerviosa, la obesidad, la isquemia, el traumatismo craneoencefálico, la sobrecarga de calcio en las células del cerebro, la drogodependencia, el síndrome de Gilles de la Tourette, el síndrome de Shy Drager, las crisis vasomotoras, el síndrome de fatiga crónica, la mejora cognitiva, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable y/o la eyaculación precoz.

40 También se describen métodos para tratar, prevenir o paliar uno o más síntomas de un trastorno asociado a los receptores y/o transportadores de la serotonina y/o la norepinefrina, mediante la administración a un sujeto que presenta o del que se sospecha que presenta dicho trastorno una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

45 Además, en la presente memoria se describen métodos para modular la actividad de los receptores y/o transportadores de la serotonina y/o norepinefrina, que comprenden poner en contacto los receptores con al menos un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco de los mismos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. En una realización, una célula expresa el receptor y/o transportador de la serotonina y/o la norepinefrina.

50 En determinadas realizaciones, la variación entre individuos en los niveles plasmáticos de los compuestos descritos en la presente memoria, o metabolitos de los mismos, es más baja según se define en la presente memoria.

55 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo

aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de producir niveles plasmáticos promedio más elevados del compuesto o niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosis en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

5 En determinadas realizaciones, los niveles plasmáticos promedio de los compuestos descritos en la presente memoria son más elevados según se define en la presente memoria.

10 En determinadas realizaciones, los niveles plasmáticos promedio de un metabolito de los compuestos descritos en la presente memoria son más bajos según se define en la presente memoria.

15 Los niveles plasmáticos de los compuestos descritos en la presente memoria, o de los metabolitos del mismo, se determinan mediante los métodos descritos por Li *et al.* (*Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943-1950).

20 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de producir una inhibición más baja de, o un metabolismo más bajo por, al menos una isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa en el sujeto durante el tratamiento de la enfermedad en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

25 Entre los ejemplos de isoformas del citocromo P450 en un sujeto mamífero se incluyen, entre otras, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2 C19, 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.

30 Entre los ejemplos de isoformas de la monoamina oxidasa en un sujeto mamífero se incluyen, entre otras, MAO_A y MAO_B.

35 En determinadas realizaciones, la disminución de la inhibición de una isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa por un compuesto descrito en la presente memoria es de más de aproximadamente un 5%, de más de aproximadamente un 10%, de más de aproximadamente un 20%, de más de aproximadamente un 30%, de más de aproximadamente un 40% o de más de aproximadamente un 50% en comparación con los compuestos correspondientes no enriquecidos isotópicamente.

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

45 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de producir un metabolismo más bajo por al menos una isoforma del citocromo P450 expresada polimórficamente en el sujeto durante el tratamiento de la enfermedad en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

50 Entre los ejemplos de isoformas del citocromo P450 expresados polimórficamente en un sujeto mamífero se incluyen, entre otras, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

55 En determinadas realizaciones, la disminución del metabolismo del compuesto descrito en la presente memoria por al menos una isoforma del citocromo P₄₅₀ expresada polimórficamente es de más de aproximadamente un 5%, de más de aproximadamente un 10%, de más de aproximadamente un 20%, de más de aproximadamente un 30%, de más de aproximadamente un 40% o de más de aproximadamente un 50% en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

60 La actividad metabólica de los microsomas hepáticos y de las isoformas del citocromo P450 se miden mediante los métodos descritos en los Ejemplos 41 y 42. La actividad metabólica de las isoformas de la monoamina oxidasa se miden mediante los métodos descritos en los Ejemplos 42 y 43.

65 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de afectar a al menos un criterio de valoración estadísticamente

5 significativo de control mejorado de un trastorno y/o eliminación de un trastorno en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente. Entre los ejemplos de criterios de valoración de control mejorado de un trastorno y/o eliminación de un trastorno se incluyen, entre otros, la mejora estadísticamente significativa de los índices de dolor, los índices de depresión y/o la disminución de la hepatotoxicidad, en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

10 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo
15 aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de producir un efecto clínico mejorado en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente. Entre los ejemplos de efectos clínicos mejorados se incluyen, entre otros, la mejora estadísticamente significativa de los índices de dolor, la perfusión de tejidos isquémicos con oxígeno, la prevención de la isquemia, efectos enteogénicos suficientes para facilitar la psicoterapia, efectos catalépticos suficientes para permitir el tratamiento médico de una víctima de trauma que no cumple con el tratamiento, la neuroprotección durante un acontecimiento isquémico y/o la disminución de la hepatotoxicidad en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

20 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de prevenir la recurrencia, o retrasar el deterioro o la aparición de parámetros de alimentación o hepáticos patológicos como beneficio clínico principal, en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

25 En la presente memoria se describen métodos para tratar a un sujeto, incluidos una persona, que presenta o del que se sospecha que presenta un trastorno, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico de un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; con el fin de permitir el tratamiento a la vez que se reducen o eliminan los cambios desfavorables en cualquier criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

30 Entre los ejemplos de criterios de valoración diagnósticos de la función hepatobiliar se incluyen, entre otros, los niveles de alanina aminotransferasa («ALT»), transaminasa glutámico-pirúvica sérica («SGPT»), aspartato aminotransferasa («AST» o «SGOT»), aldolasa sérica, fosfatasa alcalina («ALP»), amoníaco, bilirrubina, γ -glutamil transpeptidasa («GGT», « γ -GTP» o «GGT»), leucina aminopeptidasa («LAP»), 5'-nucleotidasa y proteínas en sangre, la relación ALT/AST, la biopsia hepática, la ultrasonografía hepática y la gammagrafía hepática. Los criterios de valoración hepatobiliares se comparan con los niveles normales establecidos que figuran en *Diagnostic and Laboratory Test Reference*, 4.^a edición, Mosby, 1999. Estos ensayos se realizan en laboratorios certificados conforme a un protocolo estandarizado.

40 Dependiendo de la enfermedad que hay que tratar y del estado del sujeto, el compuesto con la fórmula I proporcionado en la presente memoria se puede administrar por vía oral, parenteral (por ejemplo, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracerebroventricular [ICV], inyección o infusión suboccipital, inyección subcutánea o implante), mediante inhalación, por vía nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica (por ejemplo, transdérmica o local), y se
45 puede formular, solo o en combinación, en unidades de dosis adecuadas con vehículos, adyuvantes y excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico y adecuados para cada vía de administración.

50 La dosis puede estar en la forma de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más subdosis que se administran a intervalos adecuados cada día. Las dosis o subdosis se pueden administrar en forma de unidades de dosis que contienen de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1000 mg, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg de principio o principios activos por unidad de dosis y, como otra posibilidad, si el estado del paciente lo exige, la dosis se puede administrar como una infusión continua.

55 En determinadas realizaciones, un nivel de dosis adecuado es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal del paciente por día (mg/kg por día), de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg por día, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg por día, y se puede administrar en una única dosis o en dosis múltiples. Un nivel de dosis adecuado puede ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por día, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg por día, o de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg por día. Dentro de este intervalo la dosis puede
60 ser de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,1, de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1,0, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg/kg por día.

Tratamiento de combinación

El compuesto descrito en la presente memoria o las sales, solvatos o profármacos aceptables desde el punto de vista farmacéutico del mismo también se pueden combinar o utilizar en combinación con otros agentes útiles en el tratamiento, la prevención o el alivio de uno o más síntomas de los trastornos para los que los compuestos proporcionados en la presente memoria son útiles. O, a modo de ejemplo únicamente, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria se puede potenciar administrando un adyuvante (es decir, el beneficio terapéutico del adyuvante por sí solo puede ser solo mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, el beneficio terapéutico global para el paciente se potencia).

Dichos agentes, adyuvantes o fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente usada para ello, simultánea o secuencialmente con un compuesto descrito en la presente memoria, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Cuando una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto descrito en la presente memoria se utiliza simultáneamente con otro u otros fármacos, se puede utilizar una composición farmacéutica que contiene dichos otros fármacos además del compuesto descrito en la presente memoria, pero no es necesario. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen también aquellas que contienen otro u otros principios activos o agentes terapéuticos, además del compuesto proporcionado en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden combinar con uno o más moduladores de los receptores del NMDA conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, la fenciclidina, la amantadina, la ibogaína, la memantina, el dextrofanano, la ketamina, el óxido nitroso y el dextrometorfano.

En determinadas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente memoria se pueden combinar con uno o más opioides naturales, semisintéticos o completamente sintéticos conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, la morfina, la codeína, la tebaína, la diacetilmorfina, la oxicodeona, la hidrocodona, la hidromorfona, la oximorfona, la nicomorfina, el fentanilo, el α -metilfentanilo, el alfentanilo, el sufentanilo, el remifentanilo, el carfentanilo, el ohmefentanilo, la petidina, la cetobemidona, el propoxifeno, el dextropropoxifeno, la metadona, la loperamida, la pentazocina, la buprenorfina, la etorfina, el butorfanol, la nalbufina, el levorfanol, la naloxona, la naltrexona y el tramadol.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden combinar con uno o más antagonistas opioides conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, el nalmefeno, la naltrexona y la naloxona.

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden combinar con uno o más anestésicos y sedantes locales y/o generales conocidos en la técnica, incluidos, entre otros, el propofol, la procaína, la lidocaína, la prilocaína, la bupivacaína, la levobupivacaína, el óxido nitroso, el halotano, el enflurano, el isoflurano, el sevoflurano, el desflurano, el tiopental, el metohexital, el etomidato, el diazepam, el midazolam, el lorazepam, el suxametonio, el vecuronio, el rocuronio, el pipercuronio, el rapacuronio, la tubocurarina y la galamina.

Los compuestos descritos en la presente memoria también se pueden administrar en combinación con otras clases de compuestos, incluidos, entre otros, inhibidores de la enzima convertidora de la endotelina (ECE), como el fosforamidón; antagonistas del receptor del tromboxano, como el ifetrobán; abridores de los canales de potasio; inhibidores de la trombina, como la hirudina; inhibidores de los factores de crecimiento, como moduladores de la actividad del PDGF; antagonistas del factor activador de plaquetas (PAF); antiplaquetarios, como bloqueadores del GPIIb/IIIa (por ejemplo, el abdximab, la eptifibatida y el tirofiban), antagonistas del P2Y(AC) (por ejemplo, el clopidogrel, la ticlopidina y el CS-747) y la aspirina; anticoagulantes como la warfarina; heparinas de bajo peso molecular como la enoxaparina; inhibidores del factor VIIa e inhibidores del factor Xa; inhibidores de la renina; inhibidores de la endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de la vasopeptidasa (inhibidores duales NEP-ACE), como el omapatrilat y el gemopatrilat; inhibidores de la HMG CoA reductasa, como la pravastatina, la lovastatina, la atorvastatina, la sinvastatina, el NK-104 (también conocido como itavastatina, nisvastatina o nisbastatina) y el ZD-4522 (también conocido como rosuvastatina, atavastatina o visastatina); inhibidores de la escualeno sintetasa; fibratos; sequestrantes de los ácidos biliares, como Questran®; la niacina; antiateroscleróticos, como inhibidores de la ACAT; inhibidores de la MTP; bloqueadores de los canales de calcio, como el besilato de amlodipina; activadores de los canales de potasio; inhibidores de la α -histamina; inhibidores de la β -histamina, como el carvedilol y el metoprolol; antiarrítmicos; diuréticos, como la clorotiazida, la hidroclorotiazida, la flumetiazida, la hidroflumetiazida, la bendroflumetiazida, la metilclorotiazida, la triclorometiazida, la politiazida, la benzotiazida, el ácido etacrínico, el tricrinafeno, la clortalidona, la furosenilda, la musolimina, la bumetanida, el triamtereno, la amilorida y la espirolactona; trombolíticos como el activador del plasminógeno tisular (tPA), el tPA recombinante, la estreptocinasa, la urocinasa, la prourocinasa y el complejo activador anisoilado de plasminógeno-estreptocinasa (APSAC); antidiabéticos como las biguanidas (por ejemplo la metformina), inhibidores de las glucosidasas (por ejemplo, la acarbosa), insulinas, meglitinidas (por ejemplo, la repaglinida), sulfonilureas (por ejemplo, la glimepirida, la gliburida y la glipticida), tiazolidindionas (por ejemplo, la troglitazona, la rosiglitazona y la pioglitazona) y agonistas del PPAR- γ ; antagonistas de los receptores mineralocorticoesteroides, como la espirolactona y la eplerenona; secretagogos de la hormona del crecimiento; inhibidores de la α P2; inhibidores de fosfodiesterasas, como inhibidores de la PDE III (por ejemplo, el cilostazol) e inhibidores de la PDE V (por ejemplo, el sildenafil, el tadalafil, el vardenafil); inhibidores de la proteína tirosina cinasa; antiinflamatorios; antiproliferativos, como el metotrexato, el FK506 (tacrólimus, Prograf), el mofetil de micofenolato; agentes quimioterapéuticos; inmunosupresores; anticancerígenos y agentes citotóxicos (por ejemplo, agentes alquilantes, como mostazas de nitrógeno, alquilsulfonatos, nitrosoureas, etileniminas y triazenos);

antimetabólitos, como antagonistas del folato, análogos de las purinas y análogos de la piridina; antibióticos, como las antraciclinas, la bleomicina, la mitomicina, la dactinomicina y la plicamicina; enzimas, como la *L*-asparaginasa; inhibidores de la farnesil-transferasa; agentes hormonales, como antagonistas de glucocorticoesteroides (por ejemplo, la cortisona), estrógenos/antiestrógenos, andrógenos/antiandrógenos, progestinas y hormona liberadora de la hormona luteinizante, y acetato de octreótido; agentes disruptores de microtúbulos, como ecteinascidinas; estabilizadores de microtúbulos, como el paclitaxel, el docetaxel y las epotilonas A-F; productos derivados de plantas, como alcaloides vinca, epipodofilotoxinas y taxanos; inhibidores de las topoisomerasas; inhibidores de las prenil-transferasas; ciclosporinas; esteroides, como la prednisona y la dexametasona; fármacos citotóxicos, como la azatiprina y la ciclofosfamida; inhibidores del TNF- α , como el tenidap; anticuerpos anti-TNF o receptor soluble del TNF, como el etanercept, la rapamicina y la leflunimida; inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), como el celecoxib y el rofecoxib; y agentes diversos, como la hidroxiurea, la procarbazona, el mitotano, la hexametilmelamina, compuestos de oro y complejos de coordinación de platino, como el cisplatino, el satraplatino y el carboplatino.

15 **Kits/objetos de fabricación**

Para su uso en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, en esta también se describen kits y objetos de fabricación. Dichos kits pueden comprender un soporte, embalaje o recipiente con compartimientos para recibir uno o más recipientes como viales, tubos, etc., donde cada uno de los recipientes comprende uno de los elementos independientes que se utilizan en un método descrito en la presente memoria.

20 Por ejemplo, el recipiente o recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente descrito en la presente memoria. El recipiente o recipientes opcionalmente tienen una vía de acceso aséptica (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de solución por vía intravenosa o un vial que tiene un tapón que se puede perforar con una aguja de inyección hipodérmica). Dichos kits opcionalmente comprenden un compuesto con una descripción o etiqueta identificadora, o instrucciones para su uso en los métodos descritos en la presente memoria.

25 Un kit normalmente comprenderá uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diversos componentes (como reactivos, opcionalmente en forma concentrada, y/o dispositivos) convenientes desde una perspectiva comercial y del usuario para el uso de un compuesto descrito en la presente memoria. Entre los ejemplos no limitativos de dichos componentes se incluyen, entre otros, soluciones amortiguadoras, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; soportes, embalajes, recipientes, viales y/o etiquetas del tubo donde se enumeran los contenidos, y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Normalmente también se incluirá un juego de instrucciones.

30 Una ficha técnica o un prospecto pueden estar en el recipiente, dentro de este, o asociado a este. Una ficha técnica se puede utilizar para indicar que los contenidos se han de utilizar para una aplicación terapéutica específica. En la ficha técnica también se pueden indicar instrucciones de uso de los contenidos, como en los métodos descritos en la presente memoria. Estos otros agentes terapéuticos se pueden utilizar, por ejemplo, en las cantidades indicadas en el vademécum o de otro modo según lo determine un experto en la técnica.

35 Como se utiliza en la presente memoria, y a menos que se indique de otro modo, las siguientes abreviaturas significan lo siguiente: Me hace referencia a metilo (CH₃-), Et hace referencia a etilo (CH₃CH₂-), i-Pr hace referencia a isopropilo ((CH₃)₂CH₂-), *t*-Bu o *terc*-butilo hacen referencia a butilo terciario ((CH₃)₃CH-), Ph hace referencia a fenilo, Bn hace referencia a bencilo (PhCH₂-), Bz hace referencia a benzoílo (PhCO-), MOM hace referencia a metoximetilo, Ac hace referencia a acetilo, TMS hace referencia a trimetilsililo, TBS hace referencia a *terc*-butildimetilsililo, Ms hace referencia a metanosulfonilo (CH₃SO₂-), Ts hace referencia a *p*-toluensulfonilo (*p*-CH₃PhSO₂-), Tf hace referencia a trifluorometanosulfonilo (CF₃SO₂-), TfO hace referencia a trifluorometanosulfonato (CF₃SO₃-), D₂O hace referencia a óxido de deuterio, DMF hace referencia a *N,N*-dimetilformamida, DCM hace referencia a diclorometano (CH₂Cl₂), THF hace referencia a tetrahidrofurano, AcOEt hace referencia a acetato de etilo, Et₂O hace referencia a dietil éter, ACN hace referencia a acetonitrilo (CH₃CN), NMP hace referencia a *N*-metil-2-pirrolidinona, DMA hace referencia a *N,N*-dimetilacetamida, DMSO hace referencia a dimetilsulfóxido, DCC hace referencia a 1,3-diciclohexilcarbodiimida, EDCI hace referencia a 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, Boc hace referencia a *terc*-butilcarbonilo, Fmoc hace referencia a 9-fluorenilmetoxicarbonilo, TBAF hace referencia a fluoruro de tetrabutilamonio, TBAI hace referencia a yoduro de tetrabutilamonio, TMEDA hace referencia a *N,N,N,N*-tetrametiletildiamina, peryodinano de Dess Martin o reactivo de Dess Martin hacen referencia a 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona, DMAP hace referencia a 4-*N,N*-dimetilaminopiridina, (i-Pr)₂NEt o DIEA o base de Hunig hace referencia a *N,N*-dielisopropilamina, DBU hace referencia a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, (DHQ)₂AQN hace referencia a dihidroquinina antraquinona-1,4-diil diéter, (DHQ)₂PHAL hace referencia a dihidroquinina ftalazina-1,4-diil diéter, (DHQ)₂PYR hace referencia a dihidroquinina 2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter, (DHQD)₂AQN hace referencia a dihidroquinidina antraquinona-1,4-diil diéter, (DHQD)₂PHAL hace referencia a dihidroquinidina ftalazina-1,4-diil diéter, (DHQD)₂PYR hace referencia a dihidroquinidina 2,5-difenil-4,6-pirimidinadiil diéter, LDA hace referencia a diisopropilamiduro de litio, LiTMP hace referencia a 2,2,6,6-tetrametilpiperidinamiduro de litio, *n*-BuLi hace referencia a *n*-butil litio, *t*-BuLi hace referencia a *terc*-butil litio, IBA hace referencia a 1-hidroxi-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-ona-1-óxido, OsO₄ hace referencia a tetróxido de osmio, mCPBA hace referencia a ácido *m*-cloroperbenzoico, DMD hace referencia a dimetildioxirano, PDC hace referencia a dicromato de piridinio, NMO hace referencia a *N*-óxido de *N*-metilmorfolina, NaHMDS hace referencia a hexametildisilazida de sodio,

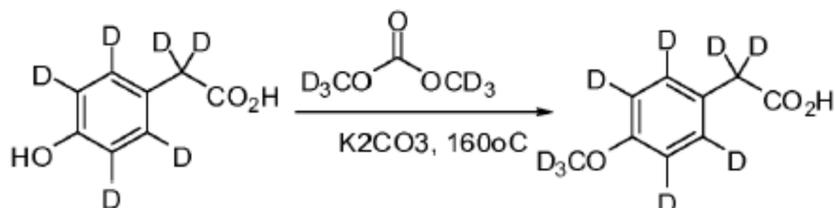
LiHMDS hace referencia a hexametildisilazida de litio, HMPA hace referencia a hexametilfosforamida, TMSCl hace referencia a cloruro de trimetilsililo, TMSCN hace referencia a cianuro de trimetilsililo, TBSCl hace referencia a cloruro de *tert*-butildimetilsililo, TFA hace referencia a ácido trifluoroacético, TFAA hace referencia a anhídrido trifluoroacético, AcOH hace referencia a ácido acético, Ac₂O hace referencia a anhídrido acético, AcCl hace referencia a cloruro de acetilo, TsOH hace referencia a ácido *p*-toluensulfónico, TsCl hace referencia a cloruro de *p*-toluensulfonilo, MBHA hace referencia a 4-metilbenzidrilamina, BHA hace referencia a benzhidrilamina, ZnCl₂ hace referencia a cloruro de zinc (II), BF₃ hace referencia a trifluoruro de boro, Y(OTf)₂ hace referencia a trifluorometanosulfonato de itrio (III), Cu(BF₄)₂ hace referencia a tetrafluoroborato de cobre (II), LAH hace referencia a hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄), LAD hace referencia a deuteriuro de litio y aluminio, NaHCO₃ hace referencia a bicarbonato de sodio, K₂CO₃ hace referencia a carbonato de potasio, NaOH hace referencia a hidróxido de sodio, KOH hace referencia a hidróxido de potasio, LiOH hace referencia a hidróxido de litio, HCl hace referencia a ácido clorhídrico, H₂SO₄ hace referencia a ácido sulfúrico, MgSO₄ hace referencia a sulfato de magnesio y Na₂SO₄ hace referencia a sulfato de sodio. ¹H-RMN hace referencia a resonancia magnética nuclear de protón, ¹³C-RMN hace referencia a resonancia magnética nuclear de carbono-13, NOE hace referencia a efecto nuclear Overhauser, NOESY hace referencia a espectroscopía del efecto nuclear Overhauser, COSY hace referencia a espectroscopía de correlación homonuclear, HMQC hace referencia a correlación heteronuclear múltiple cuántica de los protones detectados, HMBC hace referencia a conectividad heteronuclear a enlaces múltiples, s hace referencia a singulete, br s hace referencia a singulete amplio, d hace referencia a doblete, br d hace referencia a doblete amplio, t hace referencia a triplete, q hace referencia a cuarteto, dd hace referencia a doblete de dobletes, m hace referencia a multiplete, ppm hace referencia a partes por millón, IR hace referencia a espectrometría infrarroja, MS hace referencia a espectrometría de masas, HRMS hace referencia a espectrometría de masas de alta resolución, EI hace referencia a impacto electrónico, FAB hace referencia a bombardeo con átomos rápidos, CI hace referencia a ionización química, HPLC hace referencia a cromatografía líquida de alta presión, CCF hace referencia a cromatografía en capa fina, R_t hace referencia a factor de retención, R_t hace referencia a tiempo de retención, CG hace referencia a cromatografía de gases, min es minutos, h es horas, t.a. es temperatura ambiente, g es gramos, mg es miligramos, kg es kilogramos, L es litros, ml es mililitros, mol es moles y mmol es milimoles.

La descripción también se ilustra por medio de los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

30

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

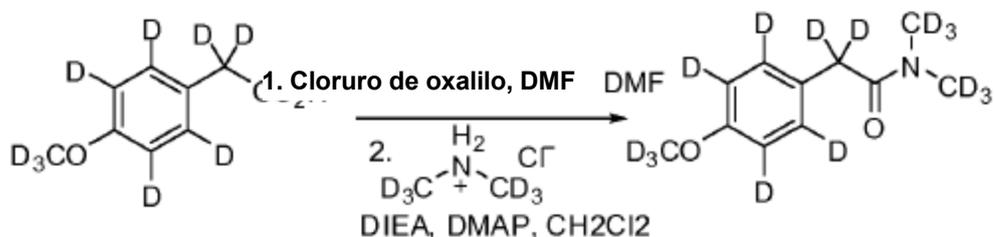


35

El ácido d₉-2-(4-metoxifenil)acético se puede preparar conforme a procedimientos de la bibliografía conocida (Ouk *et al.*, *Green Chemistry*, 2002, 4(5), 431-435), haciendo reaccionar ácido d₆-4-(hidroxifenil)acético (1 eq. Cambridge Isotopes Laboratories), K₂CO₃ (0,04 eq.) y d₆-dimetil éster del ácido carbónico (1,25 eq. Cambridge Isotopes Laboratories) a 160 °C hasta que la reacción finaliza.

40

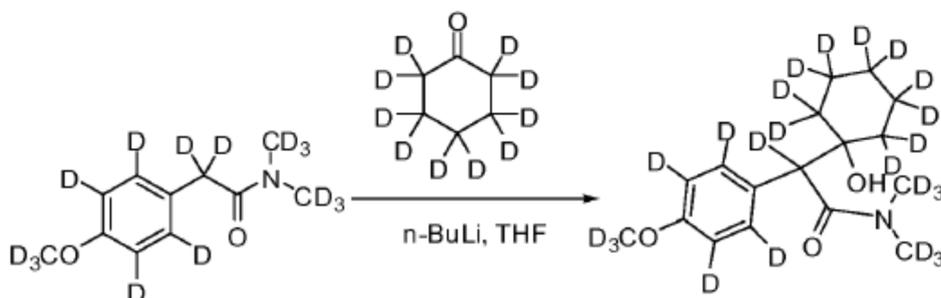
Ejemplo 2 - d₁₅-2-(4-Metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida



45

El compuesto del título se preparó conforme al procedimiento descrito en Yardley *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(10), 2899-2905. Una solución de ácido d₉-2-(4-metoxifenil)acético (1 eq.) en cloruro de metileno se trató con cloruro de oxalilo (1,22 eq.) y DMF (cantidad catalítica), y a continuación, se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el ácido se había transformado en el cloruro de ácido. El disolvente se eliminó a presión reducida, el residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con clorhidrato de d₆-dimetilamina (1 eq., Cambridge Isotopes Laboratories), etildiisopropilamina (2,1 eq.) y DMAP (0,2 eq.). La mezcla se agitó durante la noche, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

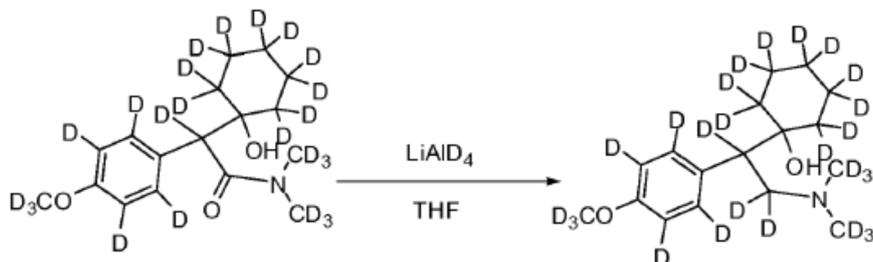
50

Ejemplo 3 - d₂₄-2-(1-Hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida

5

El compuesto del título se preparó conforme al procedimiento descrito en Yardley *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(10), 2899-2905. Una solución de d₁₅-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (1 eq.) en THF se trató con *n*-butil litio (1 eq.) a -78 °C. La mezcla se agitó durante 90 minutos a -78 °C; se añadió una solución de d₁₀-ciclohexanona (1,2 eq., Sigma Aldrich) en THF y la agitación se mantuvo hasta que la reacción finalizó. La reacción se neutralizó mediante la adición de D₂O (2 eq.), se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice.

10

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

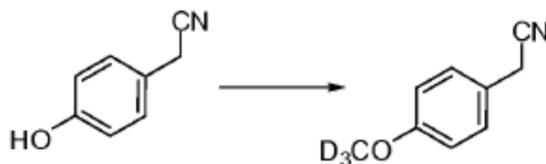
15

El compuesto del título se preparó conforme al procedimiento descrito en Yardley *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(10), 2899-2905. A una mezcla de deuteruro de litio y aluminio (1,6 eq.) a 0 °C se añadió gota a gota d₂₄-2-(1-hidroxiciclohexil)-2-(4-metoxifenil)-N,N-dimetilacetamida (1 eq.) en THF y se agitó hasta que la reacción finalizó. La reacción se neutralizó con D₂O, y el producto se extrajo en condiciones convencionales que los expertos en la técnica conocen. A continuación, la mezcla se filtró y el precipitado se lavó varias veces con THF. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo se recrystalizó a partir de un disolvente adecuado.

20

Ejemplo 5 - d₃-(4-Metoxifenil)acetonitrilo

25



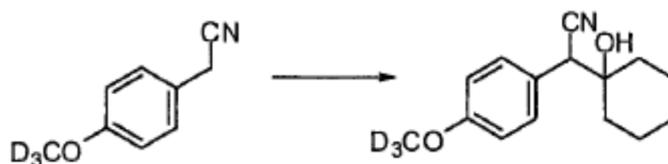
30

Se añadió d₃-yoduro de metilo (8,70 g, 60 mmol) a una solución agitada de (4-hidroxifenil)acetonitrilo (4,50 g, 30 mmol) en acetona (30 ml) que contenía carbonato de potasio (6,21 g, 45 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró para dar el producto en crudo, el cual se purificó mediante cromatografía flash con hexanos-acetato de etilo para dar el producto deseado, d₃-(4-metoxifenil)acetonitrilo, como un aceite amarillo claro.

35

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).

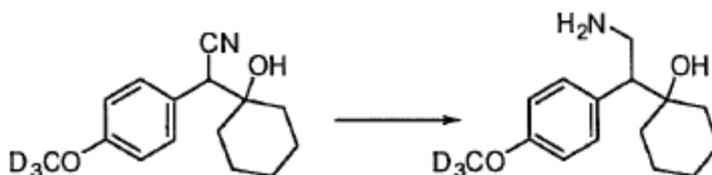
Ejemplo 6 - d₃-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)acetonitrilo



5 Se añadió secuencialmente hidrógenosulfato de tetra-*n*-butilamonio (0,10 g, 0,29 mmol) y NaOH 2 N (1,2 ml) a d_3 -(4-metoxifenil)acetoniitrilo (0,85 g, 5,66 mmol) agitado vigorosamente a 0 °C, y la agitación se mantuvo durante 30 minutos. A esta mezcla se añadió ciclohexanona (0,67 g, 6,8 mmol) a 0-5 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se continuó la agitación vigorosa durante otra hora. El precipitado blanco se filtró y se lavó con agua y hexanos para dar el producto deseado, d_3 -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)acetoniitrilo, como un sólido blanco.

10 Rendimiento: 1,28 g (91%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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 7 - d_3 -1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

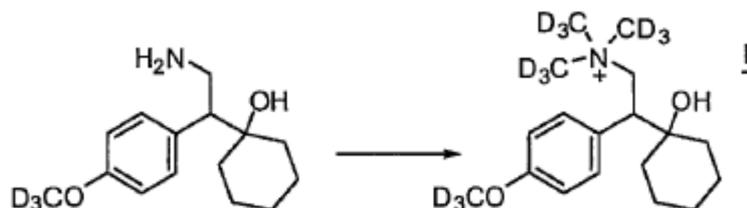


15

20 En el reactor para hidrogenación H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador Ni-Raney se redujo en flujo continuo d_3 -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)acetoniitrilo (400,0 mg, 1,61 mmol) (eluyente: amoníaco en metanol 2,0 M, caudal: 1 ml/min, temperatura: 80 °C, presión: 80 bar) para dar el producto deseado, d_3 -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, como un aceite transparente e incoloro.

Rendimiento: 280 mg (69%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,80 (m, 10H), 2,59 (br s, 2H), 2,68 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 3,21 (m, 2H), 6,83 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,17 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz).

25 Ejemplo 8 - Yoduro de d_{12} -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

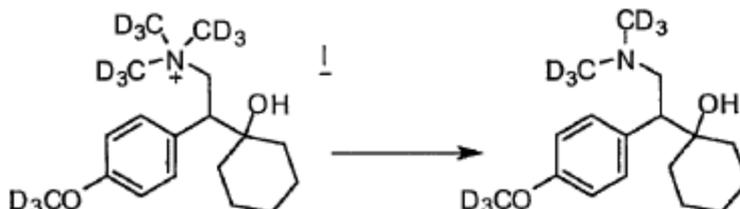


30

A temperatura ambiente, se añadió d_3 -yoduro de metilo (0,4 ml, 6,34 mmol) y carbonato de potasio (424 mg, 3,0 mmol) a una solución de d_3 -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (252 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con tetrahidrofurano, se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto, yoduro de d_{12} -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, como un sólido beige. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ ppm: 0,90-1,80 (m, 10H), 3,19 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 6,93 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,43 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz).

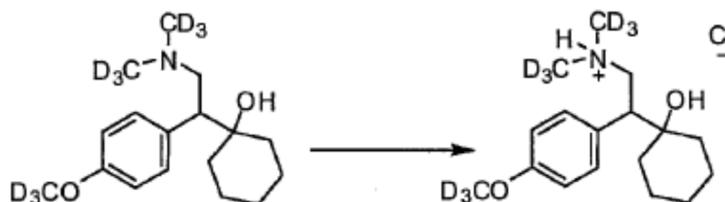
35

Ejemplo 9 - d_9 -1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina)



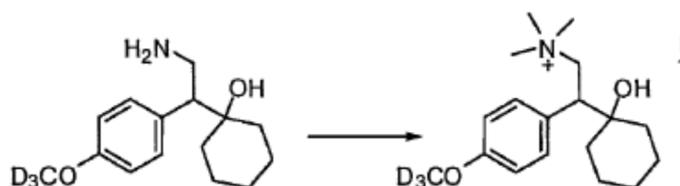
Una solución de yoduro de d_{12} -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol en 3-amino-1-propanol (1 ml) se calentó a 170 °C durante 4 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico 6 N (5 ml) y se lavó con éter. La fase acuosa se basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 30% hasta pH = 11-12 y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró para dar d_9 -venlafaxina (208 mg, 73%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,78-1,80 (m, 10H), 2,33 (dd, 1H, $J = 12,0$ Hz, $J = 3,3$ Hz), 2,96 (dd, 1H, $J = 12,0$ Hz, $J = 3,3$ 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).

10 **Ejemplo 10 - Clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_9 -venlafaxina)**



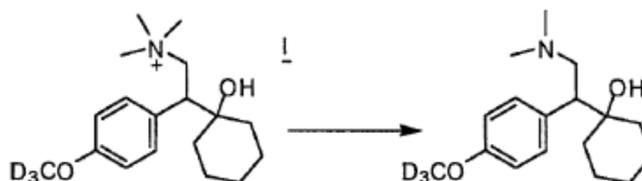
15 Una solución de d_9 -venlafaxina (63 mg, 0,22 mmol) en éter (10 ml) se trató con ácido clorhídrico 2 N en éter (0,2 ml) a 0 °C durante 10 minutos. El precipitado blanco se recuperó mediante filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para proporcionar la sal de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (60 mg, 85%). $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ ppm: 0,95-1,80 (m, 10H), 2,83 (s, 6H), 3,04 (dd, 1H, $J = 9,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz), 3,68 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz).

20 **Ejemplo 11 - Yoduro de d_3 -1-[2-trimetilamonio-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol**



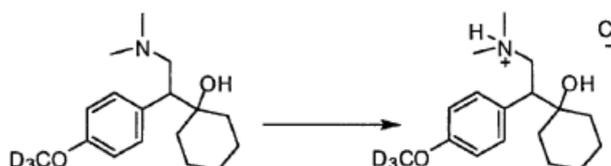
25 Se preparó conforme al Ejemplo 8 reemplazando el d_3 -yoduro de metilo por yoduro de metilo. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ ppm: 0,90-1,80 (m, 10H), 3,05 (s, 9H), 3,12 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 6,94 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 7,39 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz).

30 **Ejemplo 12 - d_3 -1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_3 -venlafaxina)**



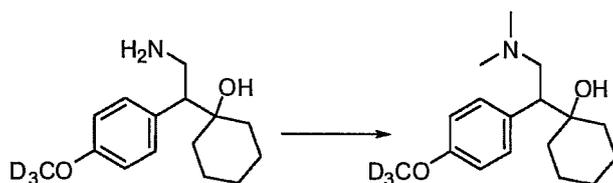
35 Se preparó conforme al Ejemplo 9. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ ppm: 0,84-1,54 (m, 10H), 2,42 (s, 6H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,26-3,36 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,18 (d, 2H).

Ejemplo 13 - Clorhidrato de d_3 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d_3 -venlafaxina)



Se preparó conforme al Ejemplo 10.

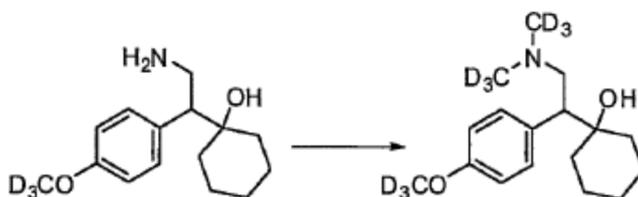
Ejemplo 14 - d_3 -1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_3 -venlafaxina)



Una mezcla de 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 agitó a 80-90 °C durante 12 horas, se concentró al vacío hasta un volumen de 1,5 ml, se basificó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para dar el producto deseado, (d₃-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol.

Rendimiento: 24,4 mg (11%). ¹H-RMN (d₄-metanol) 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).

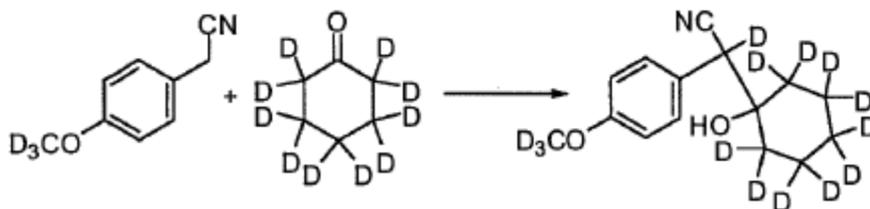
Ejemplo 15 - d₉-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d₉-venlafaxina)



Una solución de d₃-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (0,126 g, 0,5 mmol), d₂-ácido fórmico (0,3 ml) y d₂-formaldehído (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 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo-metanol-NH₄OH) para dar el producto deseado, d₉-1-[2-metilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, como un semisólido 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 Hz, J = 3,3 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 12,0 Hz, J = 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).

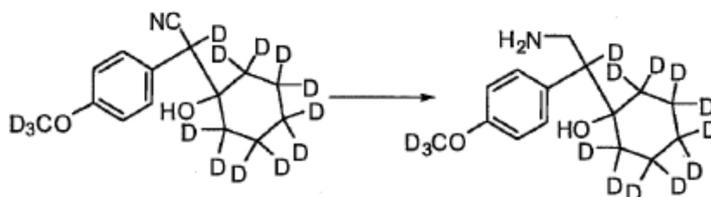
Ejemplo 16 - d₁₄-(1-Hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)acetónitrilo



El compuesto del título se preparó como en el Ejemplo 6 sustituyendo ciclohexanona por d₁₀-ciclohexanona (Sigma-Aldrich), y NaOH 2 N en agua por NaOD 2 N en D₂O. El producto final se purificó mediante recristalización a partir de acetato de etilo-hexanos.

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

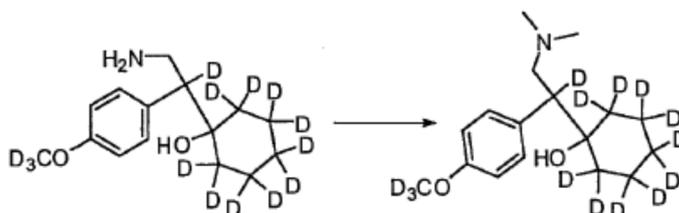
Ejemplo 17 - d₁₄-1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol



En el reactor para hidrogenación H-Cube™ (Thales Nanotechnology, Budapest, Hungría) equipado con un cartucho de catalizador Ni-Raney se redujo en flujo continuo d_{14} -(1-hidroxiciclohexil)-(4-metoxifenil)acetonitrilo (570,0 mg, 2,21 mmol) (eluyente: amoníaco en metanol 2,0 M, caudal: 1 ml/min, temperatura: 80 °C, presión: 80 bar) para dar el producto deseado, d_{14} -1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, como un aceite transparente e incoloro.

Rendimiento: 530 mg (92%). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,62 (br s, 3H), 3,21 (dd, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,17 (d, 2H).

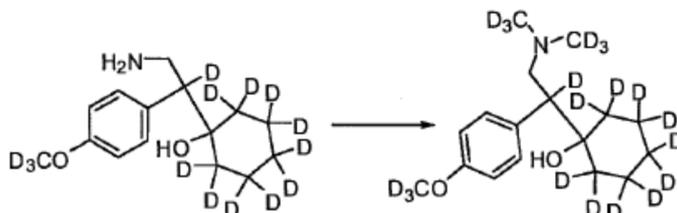
Ejemplo 18 - d_{14} -1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_{14} -venlafaxina)



Una solución de d_{14} -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 basificó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para dar el producto deseado, d_{14} -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, como un aceite transparente e incoloro.

Rendimiento: 154,4 mg (54%), $^1\text{H-RMN}$ (d_4 -metanol) δ ppm: 2,25 (s, 6 H), 2,55 (d, 1H), 3,14 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,13 (d, 2H).

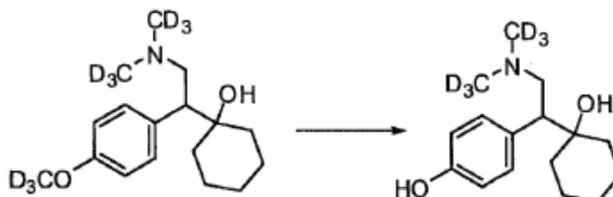
Ejemplo 19 - d_{20} -1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_{20} -venlafaxina)



El compuesto del título se preparó como se muestra en el Ejemplo 15.

Rendimiento: 31%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 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 ($M+1$).

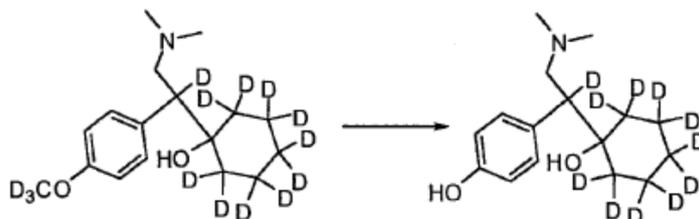
Ejemplo 20 - d_6 -4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol (d_6 -O-desmetilvenlafaxina)



Una solución de tribromuro de boro 1,0 M en cloruro de metileno (0,125 ml, 0,125 mol) se añadió a ~ 40 °C a una solución agitada de d_9 -venlafaxina (17 mg, 0,059 mmol) en cloruro de metileno (0,5 ml) durante 5 minutos, y la mezcla se dejó calentar hasta alcanzar 0 °C durante 30 minutos. Tras ser agitada durante otras 3 horas a 0 °C, la reacción se neutralizó a 0 °C con una solución acuosa de NaOH 2 N (0,35 ml) y la mezcla se dejó que alcanzara la temperatura ambiente lentamente durante la noche mientras se agitaba. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título como un sólido beige.

Rendimiento: 75%. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,75-1,80 (m, 10H), 2,52 (dd, 1H, $J = 12,3$ Hz, $J = 4,2$ Hz), 2,99 (dd, 1H, $J = 10,2$ Hz, $J = 4,2$ Hz), 3,39 (t, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,75 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz). MS: m/z 270,1 (M+1).

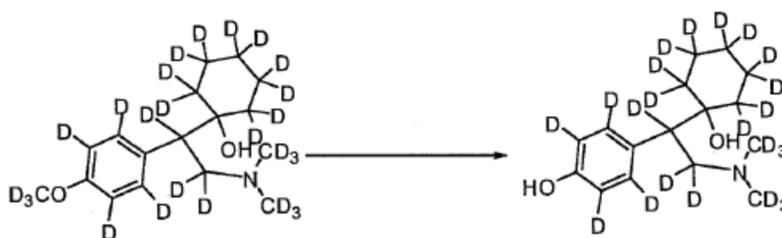
5 **Ejemplo 21 - d_{11} -4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol (d_{11} -O-desmetilvenlafaxina)**



El compuesto del título se prepara a partir de d_{14} -venlafaxina conforme al Ejemplo 20.

10

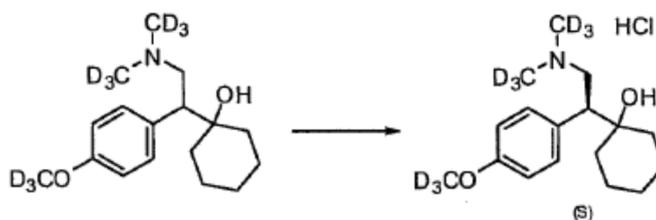
Ejemplo 22 - d_{23} -4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol (d_{23} -O-desmetilvenlafaxina)



El compuesto del título se prepara a partir de d_{26} -venlafaxina conforme al Ejemplo 20.

15

Ejemplo 23 - Clorhidrato de (S)- d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol ((S)- d_9 -venlafaxina·HCl)



20

Una solución de ácido (-)-di-*p*-toluolil-*L*-tartárico (3,60 mmol) en acetato de etilo (10 ml) se añadió de una vez a temperatura ambiente a una solución de d_9 -venlafaxina (7,22 mmol) en acetato de etilo (20 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado resultante se recuperó mediante filtración, se secó y se recrystalizó a partir de una mezcla de metanol y acetato de etilo para dar la sal de di-*p*-toluolil-*L*-tartrato de (S)- d_9 -venlafaxina como cristales blancos (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral). El filtrado se utilizó para proporcionar (R)- d_9 -venlafaxina (véase el Ejemplo 18). La separación quiral se llevó a cabo a temperatura ambiente con un HPLC Agilent 1100 equipado con una columna quiral Chirobiotic V (Aestec) de dimensiones 250 x 4,6 mm. Gradiente isocrático: 5 mM acetato de amonio en agua (60%) y tetrahydrofurano (40%); caudal: 1 ml/min; tiempo de análisis: 30 minutos; volumen de inyección: 10 μl (1 mg/ml). Longitud de onda UV: 229 nm. Todas las muestras se disolvieron en acetonitrilo-agua (1:1).

25

30

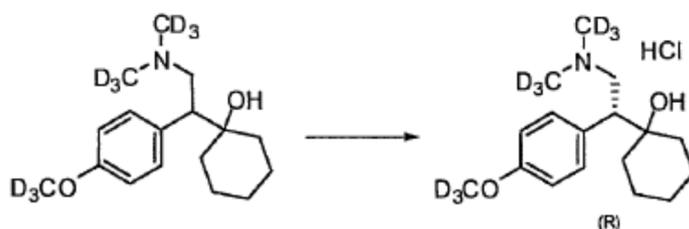
La sal de di-*p*-toluoyl-*L*-tartrato de (S)- d_9 -venlafaxina se suspendió en diclorometano (25 ml) y se trató con NaOH 2 N hasta alcanzar un pH = 13. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar (S)- d_9 -venlafaxina como un sólido blanco. Rendimiento: 0,71 g. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : 0,75-1,80 (m, 10H), 2,37 (s, 6H), 2,40 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H, $J = 11,1$ Hz, 3,3 Hz), 3,39 (t, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,81 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,05 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz). MS: m/z 281,3 (M+1).

35

Se disolvió (S)- d_9 -venlafaxina (0,69 g, 2,46 mol) en éter (30 ml) y se trató con una solución de HCl 2 N en éter (1,7 mL) a 0-5 °C durante 10 minutos. El precipitado se filtró, se lavó con éter y se recrystalizó de una mezcla de éter y metanol para dar la sal de (S)- d_9 -venlafaxina·HCl como un sólido blanco (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral).

40

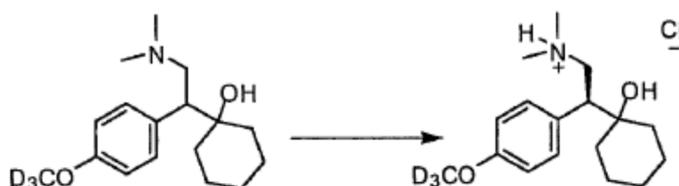
Rendimiento: 0,55 g. $^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD) δ : 0,95-1,80 (m, 10H), 2,83 (s, 6H), 3,04 (dd, 1H, $J = 9,9$ Hz, $J = 5,4$ Hz), 3,68 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz). HPLC quiral: TR = 23,45 min.

Ejemplo 24 - Clorhidrato de (R)-d₉-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol ((R)-d₉-venlafaxina·HCl)

5 El filtrado obtenido en el Ejemplo 23 se concentró a presión reducida, y el residuo resultante (1,80 g) se disolvió en diclorometano y se trató con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N como en el Ejemplo 23, se lavó con salmuera y se concentró para dar un sólido blanco (1,01 g), el cual se disolvió en acetato de etilo (15 ml) y se trató con ácido (+)-di-*p*-toluoil-*D*-tartárico en acetato de etilo (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El precipitado blanco resultante se recuperó mediante filtración y se recrystalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo y metanol para dar la sal de di-*p*-toluoil-*D*-tartarato de (R)-d₉-venlafaxina (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral). La base libre correspondiente de (R)-d₉-venlafaxina (pureza óptica > 99,5% mediante HPLC quiral) se preparó como se muestra en el Ejemplo 23.

Ejemplo 25 - Clorhidrato de (S)-d₃-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol ((S)-d₃-venlafaxina·HCl)

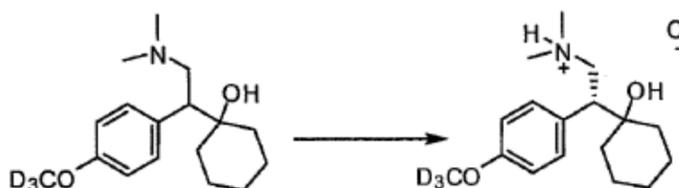
15



Se preparó conforme al Ejemplo 23.

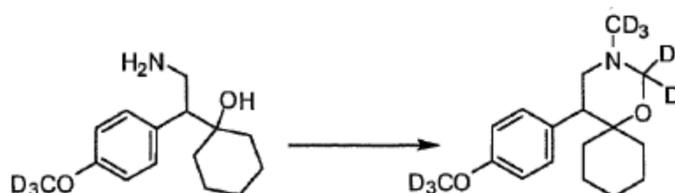
Ejemplo 26 - Clorhidrato de (R)-d₃-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol ((R)-d₃-venlafaxina·HCl)

20



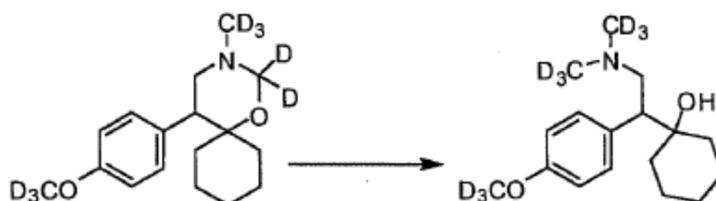
Se preparó conforme al Ejemplo 23.

25

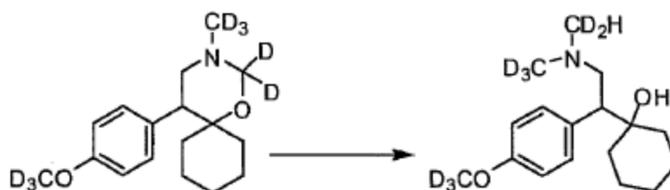
Ejemplo 27 - d₈-5-(4-Metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano

30 Una solución de d₃-1-[2-amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (0,126 g, 0,5 mmol), d₂-ácido fórmico (0,3 ml), y d₂-formaldehído (20% en peso en óxido de deuterio, 0,25 ml) en óxido de deuterio (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 fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo que se purificó mediante cromatografía flash (acetato de etilo-metanol-hidróxido de amonio) para dar el producto deseado, d₈-5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,75-1,80 (m, 9H), 2,28 (br d, 1H), 2,70 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, J = 3,6 Hz), 3,03 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, J = 3,6 Hz), 3,21 (t, 1H, J = 12,3 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz). MS: m/z 284 (M+1).

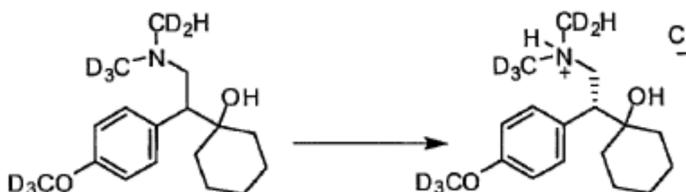
35

Ejemplo 28 - d₉-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d₉-venlafaxina)

5 Una emulsión agitada de d₈-5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano (1,93 g, 6,82 mmol) en óxido de deuterio (25 ml) se trató con d₂-ácido fórmico (1,96 g, 40,92 mmol) y deuteróxido de sodio al 30% en óxido de deuterio (2,8 ml, 20,46 mmol) a temperatura ambiente. La solución transparente resultante se calentó a 100 °C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se basificó a pH = 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash para dar d₉-venlafaxina (1,21 g, 62%) como un sólido blanco.

Ejemplo 29 - d₈-1-[2-Dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d₈-venlafaxina)

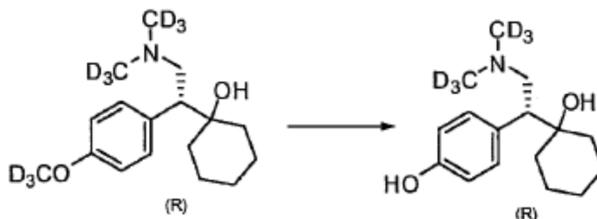
15 Una emulsión agitada de d₈-5-(4-metoxifenil)-3-metil-1-oxa-3-azaespiro[5.5]undecano (123 mg, 0,434 mmol) en agua (1 ml) se trató con ácido fórmico (100 mg, 2,17 mmol) y formato de sodio a 100 °C durante 18 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua, se basificó a pH = 11 con una solución acuosa de hidróxido de sodio 2 N y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron a presión reducida para dar un residuo crudo, el cual se purificó mediante cromatografía en columna flash para dar d₈-venlafaxina (68 mg, 55%) como un sólido blanco. ¹H-RMN (CDCl₃) δ: 0,75-1,80 (m, 10H), 2,28 (s, 1H), 2,32 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, J = 3,3 Hz), 2,96 (dd, 1H, J = 12,3 Hz, J = 3,3 Hz), 3,31 (t, 1H, J = 12,3 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 8,7 Hz). MS: m/z 286,4 (M+1).

Ejemplo 30 - Clorhidrato de d₈-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (clorhidrato de d₈-venlafaxina)

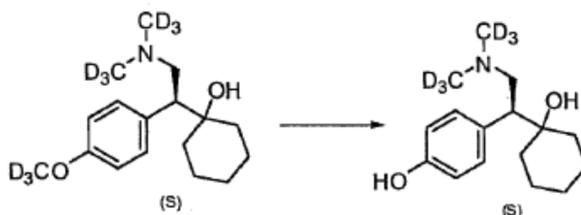
30 Se preparó conforme al Ejemplo 23. ¹H-RMN (CD₃OD) δ: 0,85-1,80 (m, 10H), 2,80 (s, 1H), 3,04 (dd, 1H, J = 9,9 Hz, J = 5,4 Hz), 3,59-3,75 (m, 2H), 6,96 (d, 2H, J = 8,4 Hz), 7,30 (d, 2H, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 31 - d₅-1-[2-Amino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol

35 El compuesto del título se puede preparar conforme al procedimiento del Ejemplo 7 sustituyendo el depósito de agua con un depósito de óxido de deuterio para la generación de deuterio gas.

Ejemplo 32 - (R)-d₆-4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol ((R)-d₆-O-desmetilvenlafaxina)

5 El compuesto del título se preparó a partir de (R)-d₉-venlafaxina conforme al Ejemplo 20.

Ejemplo 33 - (S)-d₆-4-[2-Dimetilamino-1-(1-hidroxiciclohexil)etil]fenol ((S)-d₆-O-desmetilvenlafaxina)

10 El compuesto del título se preparó a partir de (S)-d₉-venlafaxina conforme al Ejemplo 20.

Ejemplo 34 - Clorhidrato de d₉-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma A (clorhidrato de d₉-venlafaxina, forma A)

15 El clorhidrato de d₉-venlafaxina (500 mg) se disolvió en isopropanol (8 ml) a aproximadamente 60 °C y, a continuación, se enfrió a 0-5 °C en un baño de agua-hielo y se mantuvo a esa temperatura durante aproximadamente 3 horas. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol frío y se secó a un vacío elevado para dar la forma A del clorhidrato de d₉-venlafaxina (248 mg). Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ, [% intensidad relativa]): 6,703 [29,3], 8,321 [19], 12,681 [77,5], 13,5 [47,9], 15,54 [17,7], 18,915 [24,4], 20,359 [100], 21,161 [38,3], 21,762 [26,1], 25,04 [27,8], 28,518 [18,2] y 35,181 [15,5]. Una muestra de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma A) se analizó mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 7.

Ejemplo 35 - Clorhidrato de d₉-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma B (clorhidrato de d₉-venlafaxina, forma B)

25 El clorhidrato de d₉-venlafaxina (150 mg) se trituró en un vial con acetona a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 hora y se enfrió a 0-5 °C durante aproximadamente 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con acetona fría y se secó a 50 °C en un rotavapor hasta alcanzar un peso constante para dar la forma B del clorhidrato de d₉-venlafaxina (102 mg). Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ, [% intensidad relativa]): 6,683 [15,5], 10,201 [93,6], 13,441 [27,8], 15,517 [66,2], 18,198 [41], 19,719 [34,1], 20,258 [100], 21,68 [71,2], 22,668 [24,8], 25,543 [22,4], 28,022 [20,9] y 35,02 [33,4]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma B) mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 8. Una muestra de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma B) se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y entonces, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la Figura 13.

Ejemplo 36 - Clorhidrato de d₉-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma C (clorhidrato de d₉-venlafaxina, forma C)

40 Una suspensión de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma A, 70 mg) en isopropanol (0,56 ml) se agitó en un vial a temperatura ambiente durante 3 días. El sólido se filtró, se lavó con isopropanol frío y se secó a un vacío elevado para dar la forma C del clorhidrato de d₉-venlafaxina (30 mg). Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ, [% intensidad relativa]): 6,715 [21,4], 8,385 [20,6], 12,68 [80], 13,5 [40,7], 15,539 [20,2], 16,282 [24,3], 18,902 [48,9], 19,737 [17,4], 20,34 [100], 21,161 [79,4], 21,756 [30,5], 25,601 [18,9], 26,231 [15,2], 28,518 [30,2], 31,54 [18,7], 33,637 [16,5] y 35,158 [21,3]. Una muestra de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma C) se analizó mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 9. Una muestra de clorhidrato de d₉-venlafaxina (forma C) se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y a continuación, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la Figura 14.

Ejemplo 37 - Clorhidrato de d₉-1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma D (clorhidrato de d₉-venlafaxina, forma D)

50

Una suspensión de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (1,45 g) en éter (40 ml) se calentó a reflujo a 65 °C. Se añadió metanol gota a gota a la mezcla hasta que se hizo homogénea, la solución se enfrió a temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante 1 hora, y a 0-5 °C durante otras 3 horas. El sólido se filtró y se secó a un vacío elevado para dar la forma D del clorhidrato de d_9 -venlafaxina (1,08 g). Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ , [% intensidad relativa]): 6,74 [21,2], 7,421 [14], 8,341 [35,5], 10,219 [23], 12,7 [99,5], 13,502 [40,7], 14,9 [17,5], 15,581 [37,3], 20,36 [100], 21,221 [23,7], 21,761 [41], 25,078 [26,3], 31,04 [17,7] y 35,136 [22,7]. Se analizó una muestra de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (forma D) mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 10.

10 **Ejemplo 38 - Clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma E (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma E)**

15 El clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma D (98 mg) se calentó en un tubo cerrado herméticamente durante 1,5 horas a 200-200 °C y se enfrió a temperatura ambiente. Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ , [% intensidad relativa]): 5,527 [28], 7,162[36,2], 9,075 [24,1], 9,567 [14,9], 11,201 [100], 14,45 [40,2], 14,76 [40,4], 16,86 [71,7], 17,467 [15,7], 19,201 [66,5], 19,619 [19,6], 20,241 [35,2], 20,65 [19,6], 21,76 [22,5], 22,795 [26,4], 23,05 [13,2], 24,4 [15,3], 26,642 [18,7], 31,52 [12,6] y 35,435 [17,9]. Una muestra de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (forma E) se analizó mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 11. Una muestra de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (forma E) se calentó a 10 °C/min desde temperatura ambiente hasta aproximadamente 700 °C y a continuación, en modo regular hasta 1000 °C en una atmósfera de nitrógeno (25 cc/min). Los resultados se muestran en la Figura 15.

25 **Ejemplo 39 - Clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol, forma F (clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma F)**

El clorhidrato de d_9 -venlafaxina, forma A (68 mg) se calentó a 205 °C durante 2 horas y se enfrió a temperatura ambiente. Se recogieron los cristales que se formaron en la parte superior del matraz. Picos característicos de difracción de rayos X de polvo (2θ , [% intensidad relativa]): 5,581 [26,1], 7,183 [18,3], 11,22 [100], 14,499 [18,8], 14,802 [20,5], 16,662 [63,9], 19,242 [38,4], 20,317 [51,6], 21,728 [17,5], 22,637 [26,3] y 35,445 [16,2]. Una muestra de clorhidrato de d_9 -venlafaxina (forma F) se analizó mediante espectroscopía infrarroja. Los resultados se muestran en la Figura 12.

30 **Ejemplo 40 - Ensayo de estabilidad *in vitro* con microsomas hepáticos**

Los ensayos de estabilidad con microsomas hepáticos se llevaron a cabo con proteína de microsomas hepáticos a 1 mg/ml con un sistema generador de NADPH en NaHCO_3 al 2% (NADPH 2,2 mM, glucosa 6-fosfato 25,6 mM, 6 unidades por ml de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa y MgCl_2 3,3 mM). Los compuestos a analizar se prepararon en soluciones de acetonitrilo:agua 20:80, se añadieron a la mezcla del ensayo (concentración final para el ensayo de 5 $\mu\text{g/ml}$) y se incubaron a 37 °C. La concentración final de acetonitrilo en el ensayo era <1%. Se tomaron alícuotas (50 μl) a los 0, 15, 30, 45 y 60 minutos, y se diluyeron con acetonitrilo enfriado con hielo (200 μl) para parar las reacciones. Las muestras se centrifugaron a 12 000 r.p.m. durante 10 minutos para precipitar las proteínas. Los sobrenadantes se traspasaron a tubos de microcentrífuga y se almacenaron para analizar mediante LC/MS/MS la semivida de degradación de los compuestos a analizar. Así, se observó que los compuestos descritos en la presente memoria analizados en este ensayo muestran un aumento del 10% o más en la semivida de degradación en comparación con el fármaco no enriquecido isotópicamente. Por ejemplo, la semivida de degradación de (\pm)- d_3 -venlafaxina, (R)- d_3 -venlafaxina, (S)- d_3 -venlafaxina, (+)- d_8 -venlafaxina, (+)- d_9 -venlafaxina, (R)- d_9 -venlafaxina, (S)- d_9 -venlafaxina, d_{14} -venlafaxina y d_{20} -venlafaxina fue un 50-300% más elevada con respecto a la venlafaxina no enriquecida isotópicamente.

45 **Ejemplo 41 - Metabolismo *in vitro* utilizando enzimas del citocromo P450 humano**

50 Las enzimas del citocromo P450 se expresan a partir del ADNc humano correspondiente utilizando un sistema de expresión con baculovirus (BD Biosciences). A 0,25 ml de mezcla de reacción que contenía proteína a una concentración de 0,8 mg/ml, NADP^+ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, 0,4 U/ml de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, cloruro de magnesio 3,3 mM y un compuesto con la fórmula I o el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente a una concentración de 0,2 mM, y un estándar o control en fosfato de potasio 100 mM (pH 7,4) se incuban a 37 °C durante 20 min. Tras la incubación, la reacción se para mediante la adición de un disolvente adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, ácido tricloroacético al 20%, acetonitrilo/ácido acético glacial 94/6, ácido perclórico al 70%, acetonitrilo/ácido acético glacial 94/6) y se centrifuga (10 000 g) durante 3 minutos. El sobrenadante se analizó mediante HPLC/MS/MS.

Citocromo P450	Estándar
CYP1A2	Fenacetina
CYP2A6	Cumarina

CYP2B6	[¹³ C]-(-)-Mefenitoína
CYP2C8	Paclitaxel
CYP2C9	Diclofenaco
CYP2C19	[¹³ C]-(-)-Mefenitoína
CYP2D6	(+/-)-Bufuralol
CYP2E1	Cloroxazona
CYP3A4	Testosterona
CYP4A	[¹³ C]-Ácido láurico

Ejemplo 42 - Inhibición de la monoamina oxidasa A y renovación oxidativa

El procedimiento se lleva a cabo según se describe en Weyler, *Journal of Biological Chemistry* 1985, 260, 13199-13207. La actividad de la monoamina oxidasa A se mide por espectrofotometría observando el aumento en la absorbancia a 314 nm al oxidar la quinuramina con la formación de 4-hidroxiquinolina. Las mediciones se llevan a cabo a 30 °C, en solución amortiguadora de NaP_i 50 mM a pH 7,2 que contenía Triton X-100 al 0,2% (solución amortiguadora para el ensayo de la monoamina oxidasa) con quinuramina 1 mM y la cantidad deseada del enzima en un volumen total de 1 ml.

Ejemplo 43 - Inhibición de la monoamina oxidasa B y renovación oxidativa

El procedimiento se lleva a cabo según se describe en Uebelhack, *Pharmacopsychiatry* 1998, 31, 187-192.

Farmacología

El perfil farmacológico de los compuestos con la fórmula I o los compuestos correspondientes no enriquecidos isotópicamente, los estándares o los controles se puede establecer según se indica a continuación. Los ejemplos de compuestos preferidos muestran un valor de K_i en el transportador de la serotonina inferior a 1 μM, y más preferentemente inferior a 500 nM, determinado mediante el ensayo de centelleo por proximidad (SPA) descrito más abajo. Véase la patente WO 2005/060949. Además, mediante dichos SPA se determinó que los ejemplos de compuestos preferidos inhiben selectivamente el transportador de la serotonina con respecto a los transportadores de la norepinefrina y la dopamina en un factor de al menos cinco.

Ejemplo 44 - Generación de líneas celulares estables que expresan transportadores humanos de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina

Mediante técnicas convencionales de clonación molecular se generaron líneas celulares estables que expresan los transportadores humanos de la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. La reacción en cadena de la polimerasa (RCP) se utiliza para aislar y amplificar cada uno de los tres ADNc de longitud completa a partir de una biblioteca de ADNc adecuada. Los cebadores para la RCP para los siguientes transportadores de neurotransmisores se diseñan utilizando datos de secuencia publicados. Los productos de la RCP se clonan en vectores de expresión para mamíferos, como por ejemplo pcADN3.1 (Invitrogen), mediante técnicas convencionales de ligación, a lo que sigue la cotransfección de células HEK293 utilizando un reactivo de lipofección disponible en el mercado (Lipofectamina™ - Invitrogen) siguiendo el protocolo del fabricante.

- Transportador humano de la dopamina: GenBank M95167. Vandenberg *et al.*, *Molecular Brain Research* 1992, 15, 161-166.
- Transportador humano de la norepinefrina: GenBank M65105. Pacholczyk *et al.*, *Nature* 1991, 350, 350-354.
- Transportador humano de la serotonina: GenBank L05568. Ramamoorthy *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1993, 90, 2542-2546.

Ejemplo 45 - Ensayo de unión *in vitro* mediante SPA para el transportador de la norepinefrina

El ensayo se lleva a cabo conforme al procedimiento descrito en Gobel *et al.*, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 1999, 42(4), 237-244. El compuesto con la fórmula I o los compuestos correspondientes no enriquecidos isotópicamente son inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina; la unión de la ³H-nisoxetina a los sitios de recaptación de norepinefrina en una línea celular transfectada con un ADN que codifica una proteína de unión al transportador humano de la norepinefrina se ha utilizado para determinar la afinidad de ligandos por el transportador de la norepinefrina.

Preparación de las membranas

5 Las pastas celulares procedentes de la producción a gran escala de células HEK-293 que expresan transportadores humanos clonados de la norepinefrina se homogeneizan en 4 volúmenes de Tris-HCl 50 mM que contenía NaCl 300 mM y KCl 5 mM, a pH 7,4. El homogeneizado se centrifuga dos veces (40 000 g, 10 minutos, 4 °C), las células sedimentadas se resuspenden en 4 volúmenes de solución amortiguadora Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores después del primer centrifugado, y en 8 volúmenes después del segundo centrifugado. El homogeneizado suspendido se centrifuga (100 g, 10 minutos, 4 °C), y el sobrenadante se guarda y se recentrifuga (40 000 g, 20 minutos, 4 °C). Las células sedimentadas se resuspenden en solución amortiguadora de Tris-HCl que contiene los reactivos anteriores junto con sucrosa al 10% en p/v y fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PMSF) 0,1 mM. Las membranas preparadas se almacenan en alícuotas de 1,0 ml a -80 °C hasta que se necesitan. La concentración de proteínas de las membranas preparadas se determina mediante un kit de reactivos para la determinación de proteínas con el ácido bicinonínico (BCA) (comercializado por Pierce).

Ensayo de unión de la [³H]-nisoxetina

20 Cada pocillo de una placa de 96 pocillos se prepara para contener 50 µl de clorhidrato de [*N*-metil-³H]-nisoxetina 2 nM (70-87 Ci/mM, NEN Life Science Products), 75 µl de solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 con NaCl 300 mM y KCl 5 mM), 25 µl de compuestos con la fórmula I o los compuestos correspondientes no enriquecido isotópicamente en disolución, solución amortiguadora de ensayo (unión total) o desipramina-HCl 10 µM (unión no específica), 50 µl de microesferas para SPA de poli(viniltolueno) recubiertas con aglutinina del germen de trigo (WGA PVT) (Amersham Biosciences RPNQ0001) 10 mg/ml y 50 µl de membrana (0,2 mg de proteína/ml). Las placas de pocillos se incubaron a temperatura ambiente durante 10 horas antes de leerlas en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron con un programa automático de ajuste de splines (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i para cada uno de los compuestos analizados.

Ejemplo 46 - Ensayo de unión *in vitro* mediante SPA para el transportador de la serotonina

30 El ensayo se lleva a cabo conforme al procedimiento descrito en Ramamoorthy *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273(4), 2458-2466. La capacidad de un compuesto con la fórmula I o el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente de competir con [³H]-citalopram por sus sitios de unión en membranas que contienen el transportador humano clonado de la serotonina se ha utilizado como una medida de la capacidad del compuesto analizado de bloquear la recaptación de serotonina por medio de su transportador específico.

Preparación de las membranas

40 La preparación de las membranas es esencialmente similar a la de las membranas que contienen el transportador de la norepinefrina, como se describe más arriba. Las membranas preparadas se almacenan en alícuotas de 1,0 ml a -70 °C hasta que se necesitan. La concentración de proteína de las membranas preparadas se determina utilizando un kit de reactivos para la determinación de proteínas con el BCA.

Ensayo de unión del [³H]-citalopram

45 Cada pocillo de una placa de 96 pocillos se prepara para contener 50 µl de [³H]-citalopram 2 nM (60-86 Ci/mM, Amersham Biosciences), 75 µl de solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 con NaCl 150 mM y KCl 5 mM), 25 µl de compuestos con la fórmula I o los compuestos correspondientes no enriquecidos isotópicamente en disolución, solución amortiguadora de ensayo (unión total) o fluoxetina 100 µM (unión no específica), 50 µl de microesferas para SPA recubiertas con WGA PVT (40 mg/ml) y 50 µl de membrana preparada (0,4 mg de proteína/ml). Las placas de pocillos se incubaron a temperatura ambiente durante 10 horas antes de leerlas en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron con un programa automático de ajuste de splines (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i (nanomolar) para cada uno de los compuestos analizados.

Ejemplo 47 - Ensayo de unión *in vitro* mediante SPA para el transportador de la dopamina

55 El ensayo se lleva a cabo conforme al procedimiento descrito en Ramamoorthy *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273(4), 2458-2466. La capacidad de un compuesto analizado de competir con [³H]-WIN35,428 por sus sitios de unión en membranas celulares humanas que contienen transportador humano clonado de la dopamina se ha utilizado como una medida de la capacidad de dichos compuestos analizados de bloquear la recaptación de dopamina por medio de su transportador específico.

Preparación de las membranas

65 Las membranas se preparan del mismo modo que las membranas que contienen transportador humano clonado de la serotonina, como se describe más arriba.

Ensayo de unión de [³H]-WIN35,428

5 Cada pocillo de una placa de 96 pocillos se prepara para contener 50 µl de [³H]-WIN35,428 4 nM (84-87 Ci/mM, NEN Life Science Products), 5 µl de solución amortiguadora de ensayo (Tris-HCl 50 mM a pH 7,4 con NaCl 150 mM y KCl 5 mM), 25 µl de compuestos con la fórmula I o los compuestos correspondientes no enriquecidos isotópicamente en disolución, solución amortiguadora de ensayo (unión total) o nomifensina 100 µM (unión no específica), 50 µl de microsferas para SPA recubiertas con WGA PVT (10 mg/ml) y 50 µl de membrana preparada (0,2 mg de proteína/ml).
 10 Las placas de pocillos se incubaron a temperatura ambiente durante 120 minutos antes de leerlas en un contador de centelleo Trilux. Los resultados se analizaron con un programa automático de ajuste de splines (Multicalc, Packard, Milton Keynes, Reino Unido) para proporcionar los valores de K_i para cada uno de los compuestos analizados.

Ejemplo 48 - Ensayo *in vivo* de desesperación conductual en ratas

15 El ensayo se realiza conforme al procedimiento descrito en Porsolt *et al.*, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977, 229(2), 327-336. Tras la administración por vía intraperitoneal en ratas del compuesto a analizar, los animales se colocaron en un cilindro con agua durante 6 minutos. El tiempo de inmovilidad se midió durante los últimos 4 minutos. Un tiempo de inmovilidad más bajo indica una eficacia más elevada.

20 Los ejemplos expuestos arriba se describen para aportar una descripción completa de cómo llevar a cabo y utilizar las realizaciones reivindicadas, y no tienen por objeto limitar el alcance de lo que se describe en la presente memoria. Se da por hecho que las modificaciones que son obvias están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

25 Referencias citadasDocumentos de patente

EE.UU. n.º 4.069.346, 14 de febrero de 1977, McCarty.
 30 EE.UU. n.º 5.386.032, 31 de enero de 1995 Brandstrom.
 EP065426424, 24 de mayo de 1995 Thor.
 EE.UU. n.º 5.846.514, 8 de diciembre de 1998 Foester.
 EE.UU. n.º 6.221.335, 24 de abril de 2001 Foester.
 EE.UU. n.º 6.333.342, 25 de diciembre de 2001 Foester.
 35 EE.UU. n.º 6.334.997, 1 de enero de 2002 Foester.
 EE.UU. n.º 6.342.507, 29 de enero de 2002 Foester.
 EE.UU. n.º 6.476.058, 5 de noviembre de 2002 Foester.
 EE.UU. n.º 6.503.921, 7 de enero de 2003 Naicker.
 EE.UU. n.º 6.605.593, 12 de agosto de 2003 Naicker.
 40 EE.UU. n.º 6.613.739, 2 de septiembre de 2003 Naicker.
 EE.UU. n.º 6.710.053, 23 de marzo de 2004 Naicker.
 EE.UU. n.º 6.818.200, 16 de noviembre de 2004 Foester.
 EE.UU. n.º 6.884.429, 26 de abril de 2005 Koziak.
 WO 2002064543, 22 de agosto de 2002 Hadfield.

45 Otras referencias

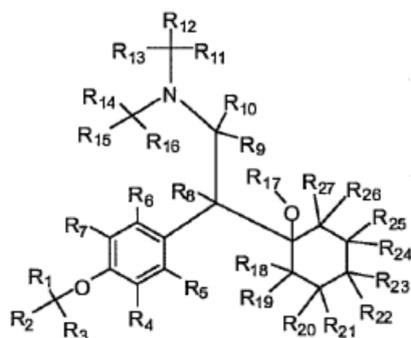
Altermatt, *Cancer* 1988, 62(3), 462-466.
 Altermatt, *International Journal of Cancer* 1990, 45(3), 475-480.
 50 Baldwin, *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2005, 8(2), 293-302.
 Baselt, *Disposition of Toxic Drugs and Chemicals in Man*, 2004, 7.^a Edición.
 Bassapa *et al.*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2004, 14, 3279-3281.
 Browne, *Synthesis and Applications of Isotopically Labelled Compounds, Proceedings of the 7th International Symposium, Dresden, Alemania, 18-22 de junio, 2000*, 519-532.
 55 Browne, *Pharmacochemistry Library*, 1997, 26.
 Browne, *Pharmacochemistry Library*, 1997, 26, 13-18.
 Browne, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1981, 29(4), 511-515.
 Browne, *Journal of Clinical Pharmacology* 1982, 22(7), 309-315.
 Browne, *Synth. Appl. Isot. Labeled Compd., Proc. Int. Symp.* 1983, Fecha de la reunión: 1982,
 60 343-348.
 Browne, *Therapeutic Drug Monitoring* 1984, 6(1), 3-9.
 Chavan *et al.*, *Tetrahedron Letters* 2004, 45, 7291-7295.
 Davies *et al.*, *Journal of the Chemical Society, Abstracts* 1945, 352-354.
 Ding *et al.*, *Journal of Neurochemistry* 1995, 65(2), 682-690.
 65 Eap *et al.*, *Pharmacogenetics* 2002, 13, 39-47.

- Foester, *Trends in Pharmacological Sciences* 1984, 5(12), 524-527.
 Garland, *Synth. Appl. Isot. Labeled Compd. Proc. Int. Symp. 2n^d*, 1986, fecha de la reunión: 1985, 283-284.
 Gobel *et al.*, *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods* 1999, 42(4), 237-244.
 5 Goeringer, *Journal of Forensic Sciences* 2000, 45(3), 633-648.
 Katzman, *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2005, 5(1), 129-139.
 Kaufman, *Phys. Rev.* 1954, 93, 1337-1344.
 Ko *et al.*, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2000, 49(4), 343-351.
 Kritchevsky, *Annals of the New York Academy of Science* 1960, vol. 84, artículo 16.
 10 Kushner, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 77, 79-88.
 Lamprect, *European Journal of Cell Biology* 1990, 51(2), 303-312.
 Lessard *et al.*, *Pharmacogenetics* 1999, 9(4), 435-443.
 Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 4337.
 Li *et al.*, *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19(14), 1943-1950.
 15 March, *Advanced Organic Chemistry* 1992, 4.^a edición, 226-230.
 Morton *et al.*, *Annals of Pharmacotherapy* 1995, 29(4), 387-395.
 Ouk *et al.*, *Green Chemistry* 2002, 4(5), 431-435.
 Pacher, *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11(7), 925-943.
 Pacher *et al.*, *Current Pharmaceutical Design* 2004, 10(20), 2463-2475.
 20 Pacholczyk *et al.*, *Nature* 1991, 350, 350-354.
 Phelps *et al.*, *Annals of Pharmacotherapy* 2005, 39(1), 136-140.
 Physicians Desk Reference, 2003.
 Porsolt *et al.*, *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*, 1977, 229(2), 327-336.
 25 Pohl, *Drug Metabolism Reviews* 1985 (fecha del volumen 1984), 15(7), 1335-1351.
 Preskorn *et al.*, *Handbook of Experimental Pharmacology. Antidepressants: Past, Present and Future*, 2004, volumen 157.
 Raggi, *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2003, 3, 203-220.
 Ramamoorthy *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1998, 273(4), 2458-2466.
 30 Ramamoorthy *et al.*, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 1993, 90, 2542-2546.
 Reis *et al.*, *Therapeutic Drug Monitoring* 2002, 24, 545-553.
 Roecker, *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 746.
 Schroeter, *European Journal of Cell Biology* 1992, 58(2), 365-370.
 35 Sicat *et al.*, *Pharmacotherapy* 2004, 24(1), 79-93.
 Silverstone, *Journal of Clinical Psychiatry* 2004, 65 (Supl. 17), 19-28.
 Tolonen, *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2005, 25, 155-162.
 Thomson, *International Series of Monographs on Pure and Applied Biology, Modern trends in Physiological Sciences*, 1963, «Biological Effects of Deuterium».
 40 Urey, *Phys. Rev.* 1932, 39, 164 «A Hydrogen Isotope of Mass 2».
 Vandenberg *et al.*, *Molecular Brain Research* 1992, 15, 161-166.
 Yardley *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry* 1990, 33(10), 2899-2905.

CLÁUSULAS

45

1. Una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico de un compuesto que tiene la fórmula estructural I:

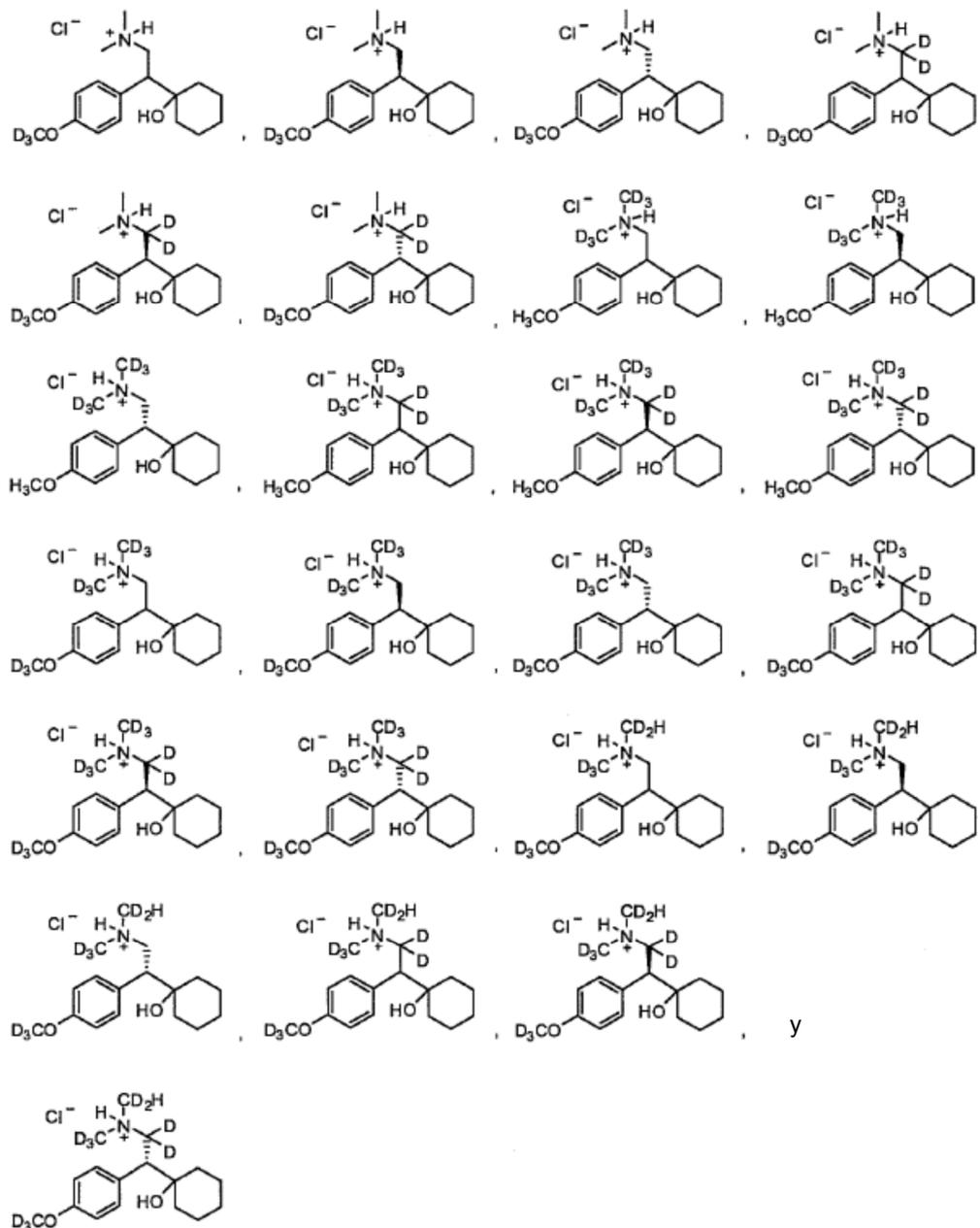


(I)

50

donde R₁-R₂₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₁-R₂₇ es deuterio.

2. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
3. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 1%.
4. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 5%.
5. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 10%.
6. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 20%.
7. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 50%.
8. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 90%.
9. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde al menos uno de R₁-R₂₇ está enriquecido independientemente con deuterio en no menos de aproximadamente un 98%.
10. La sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1, donde dicha sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico es una sal de clorhidrato.
11. La sal de clorhidrato según la cláusula 10, que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



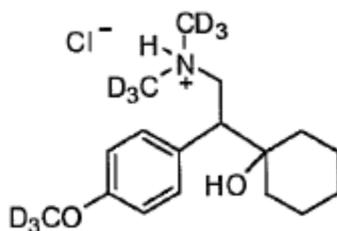
- 5 12. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
- 10 13. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 1%.
14. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 5%.
- 15 15. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 10%.
16. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 20%.

17. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 50%.

5 18. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 90%.

19. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde cada una de dichas posiciones representadas como D están enriquecidas con deuterio en al menos un 98%.

10 20. La sal de clorhidrato según la cláusula 11, donde dicho sal de clorhidrato es clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) que tiene la fórmula estructural:



15 21. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 1.

20 22. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 6,703, 8,321, 12,681, 13,5, 15,54, 18,918, 20,359, 21,161, 21,762, 25,04 y 28,518 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

25 23. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,703	29,3	16,762	8,1	25,04	27,8	31,539	10,5
7,399	9	17,318	4,6	25,34	5,3	32,456	2,1
8,321	19	18,5	4,2	25,641	8	32,758	3,3
8,52	2,7	18,918	24,4	26,261	6,4	33,162	7,3
10,195	3,6	19,757	6,1	26,481	4,9	33,957	10,4
12,681	77,5	20,359	100	26,866	1,6	35,181	15,5
13,5	47,9	21,161	38,3	27,265	6,7	36,024	1,8
14,863	9,3	21,762	26,1	28,518	18,2	36,399	1,6
15,54	17,7	22,196	2	28,822	6,2	36,814	2
15,92	3,8	22,92	2,8	30,419	2,5	37,76	3
16,299	11,4	24,084	1,7	31,001	7,9	38,68	5,1
						39,160	2,3

30 24. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 2.

35 25. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,658, 25,543, 28,022 y 35,02 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

26. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,683	15,5	22,658	24,8	31,379	8,2
10,201	93,6	23,923	2,7	31,978	9,1
13,441	27,8	25,322	9,6	32,28	10,5
15,014	7,6	25,543	22,4	32,701	6,5
15,517	66,2	26,502	6,7	32,981	2,3
16,458	1,5	27,122	9,5	34,12	9,1
16,84	10,3	27,557	5,5	35,02	33,4
17,206	2,7	28,022	20,9	36,024	3,1
18,198	41	28,64	4,4	36,842	2,6
19,719	34,1	29,241	10,6	37,5	6,7
20,258	100	29,659	7,1	38,341	3,9
21,68	71,2	31,079	11,9	38,754	1,3

5

27. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 3.

10

28. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 6,718, 8,335, 12,68, 13,5, 15,539, 16,282, 18,902, 19,737, 20,34, 21,161, 21,758, 25,02, 25,601, 26,261, 28,518, 31,54, 33,198, 33,937 y 35,159 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

15

29. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,718	21,4	18,182	4,2	25,36	11,1	33,198	14,2
8,335	20,6	18,4	3	25,601	18,9	33,937	16,5
10,18	9,1	18,902	48,9	26,261	15,2	35,159	21,3
12,68	80	19,737	17,4	26,856	3,2	36,076	3,1
13,5	40,7	20,34	100	27,258	8,8	36,438	2,7
15,539	20,2	21,161	79,4	28,518	30,2	36,765	3,9
15,68	11,5	21,758	30,5	28,839	11,6	37,66	5,6
15,938	9,4	22,151	3,6	30,42	2,4	38,207	2,2
16,282	24,3	22,659	2,1	30,962	11,7	38,658	6,7
16,778	9,9	22,955	2,4	31,54	18,7	39,2	3,6
16,916	9,5	24,073	1,7	32,478	4,6		
17,302	8,2	25,02	31,5	32,775	3,9		

20

30. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 4.

25

31. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 6,74, 7,421, 8,341, 10,219, 12,7, 13,502, 17,9, 15,541, 20,36, 21,221, 21,761, 25,078, 31,04, 34,018 y 35,139 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

30

32. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
6,74	21,2	18,54	7,2	25,604	9,7	32,742	4

7,421	14	18,96	12,1	26,303	6	33,239	5,4
8,341	35,5	19,741	12	26,483	8,9	34,018	14,8
10,219	23	20,36	100	26,959	6,9	35,139	22,7
12,7	99,5	21,221	23,7	27,258	7,1	36,1	2,5
13,502	40,7	21,761	41	28,223	7,3	36,388	1,8
17,9	17,5	22,279	2,2	28,518	11,9	36,839	2,2
15,541	37,3	22,719	4,9	28,919,	4,8	37,719	3,5
16,361	9,9	23,039	3	29,322	3,2	38,681	5,5
16,764	13	24,024	3,2	30,419	3,2	39,198	3,8
17,424	3	25,078	26,3	31,04	17,7		
18,276	10,2	25,383	5,9	31,66	10,6		

33. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 5.

5

34. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 5,597, 7,182, 9,078, 9,557, 11,201, 14,46, 14,76, 16,86, 17,497, 19,201, 19,619, 20,241, 20,66, 21,76, 22,596, 23,06, 24,4, 25,02, 26,519, 26,842, 31,52 y 35,438 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

10

35. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
5,597	28	15,721	11,2	23,06	13,2	30,98	7,7
7,182	36,2	16,041	8,4	23,994	2	31,52	12,6
9,078	24,1	16,86	71,7	24,4	15,3	32,362	6,4
9,557	14,9	17,497	15,7	25,02	12,1	32,721	6
10,663	9	17,866	3	25,643	3,9	33,162	2,1
11,201	100	18,398	12,8	25,861	6,7	34,461	9,6
12,104	2,4	19,201	66,5	26,519	13,5	35,438	17,9
12,361	1,2	19,619	19,6	26,842	18,7	35,899	5,6
13,422	2,1	20,241	35,2	27,502	5,1	36,779	4,7
13,921	4,4	20,66	19,6	28,422	6,1	37,4	4,5
14,46	40,2	20,879	11,2	28,859	7,2	37,984	2
14,76	40,4	21,76	22,5	29,937	3,1	38,962	3,6
15,366	3,2	22,596	26,4				

15

36. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo es sustancialmente igual al que se muestra en la Figura 6.

20

37. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde dicho polimorfo da picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción (2θ) de 5,581, 7,186, 11,22, 14,499, 14,802, 16,882, 19,242, 20,317, 21,798, 22,637 y 35,445 en el análisis de difracción de rayos X de polvo.

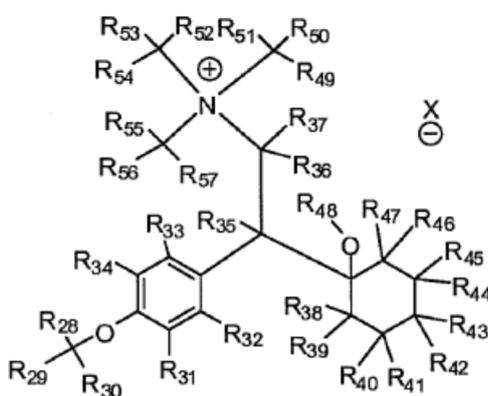
25

38. Un polimorfo de la sal de clorhidrato de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol (d_9 -venlafaxina·HCl) según la cláusula 20, donde el espectro de difracción de rayos X de polvo de dicho polimorfo muestra picos característicos expresados en grados (2θ) a aproximadamente:

2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR	2θ	IR
5,581	26,1	15,559	5,1	23,101	9	31,597	9,1
6,688	6,4	15,796	6,1	24,425	11,9	32,374	1,6
7,186	18,3	16,087	3,6	25,042	7,1	33,32	1,3

9,079	7,7	16,882	63,9	25,921	7,7	34,524	6,3
9,576	9,1	17,519	10,6	26,587	5,4	35,112	4,7
10,206	2,4	18,407	5,6	26,939	10,1	35,445	16,2
10,735	4,4	19,242	38,4	27,194	5,3	35,88	1,3
11,22	100	19,68	11,8	27,579	2,5	36,727	2,3
12,133	3	20,317	51,6	28,435	3,9	36,981	3,2
13,447	9	20,72	8,8	28,921	3,5	37,464	2,9
13,963	2,2	20,923	6,3	29,4	1,6	39,023	1,9
14,499	18,8	21,798	17,5	29,808	2,6	38,962	3,6
14,802	20,5	22,637	26,3	31,064	3,7		

39. Un compuesto que tiene la fórmula estructural II:



(II)

donde R₂₈-R₅₇ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₂₈-R₅₇ es deuterio; y X es un grupo saliente aniónico.

5

10

15

40. El compuesto según la cláusula 39, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.

20

41. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 1%.

25

42. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 5%.

30

43. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 10%.

35

44. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 20%.

45. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 50%.

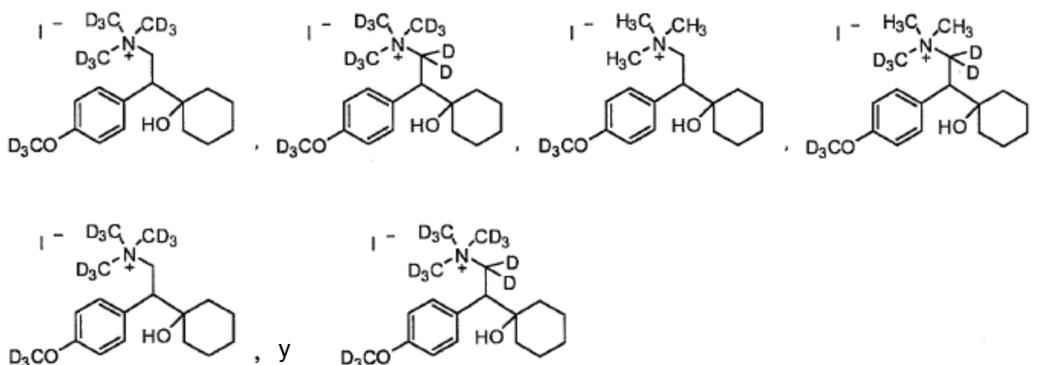
46. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 90%.

47. El compuesto según la cláusula 39, donde al menos uno de R₂₈-R₅₇ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 98%.

48. El compuesto según la cláusula 39, donde X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilsulfonato, arilsulfonato, perhaloalcanosulfonato, $\text{CH}_3\text{OSO}_3^-$ y $\text{CD}_3\text{OSO}_3^-$.

49. El compuesto según la cláusula 39, donde X es yoduro.

50. El compuesto según la cláusula 39, que tiene una fórmula estructural que se selecciona del grupo que consiste en:



51. El compuesto según la cláusula 50, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.

52. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 1%.

53. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 5%.

54. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 10%.

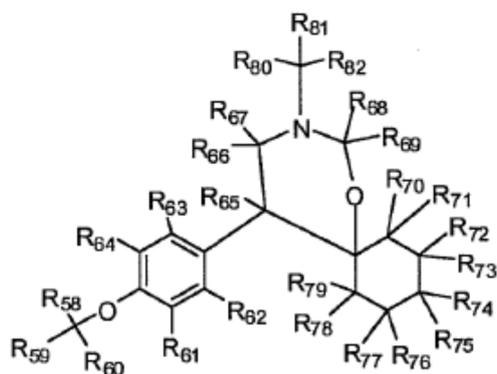
55. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 20%.

56. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 50%.

57. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 90%.

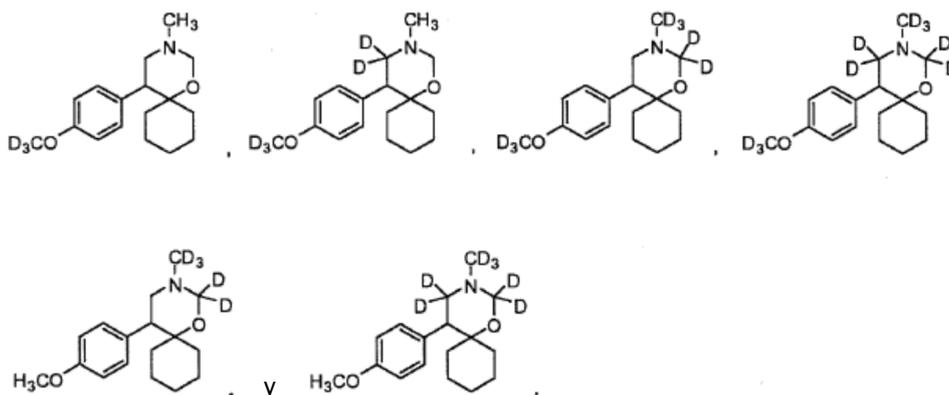
58. El compuesto según la cláusula 50, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 98%.

59. Un compuesto que tiene la fórmula estructural III:

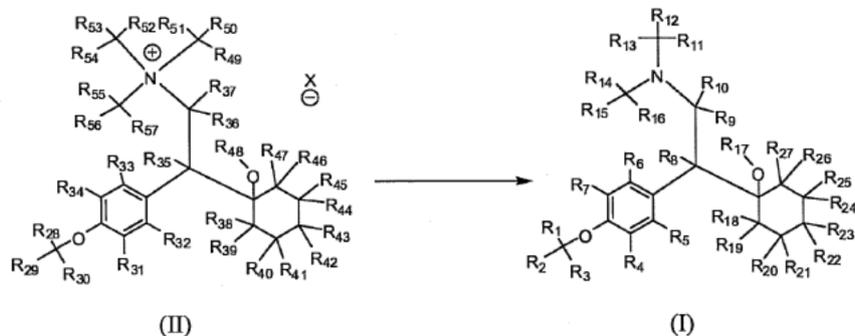


(III)

- 5 donde R₅₈-R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R₅₈-R₈₂ es deuterio.
60. El compuesto según la cláusula 59, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
- 10
61. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 1%.
- 15
62. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 5%.
- 20
63. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 10%.
64. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 20%.
- 25
65. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 50%.
66. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 90%.
- 30
67. El compuesto según la cláusula 59, donde al menos uno de R₅₈-R₈₂ está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 98%.
- 35
68. El compuesto según la cláusula 59, que tiene una fórmula estructural que se selecciona del grupo que consiste en:



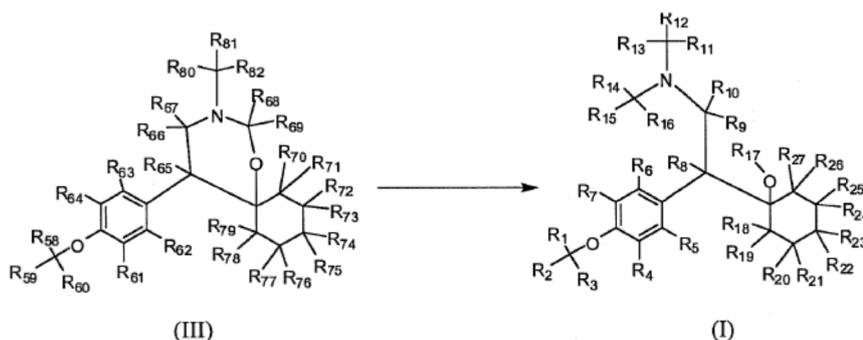
69. El compuesto según la cláusula 68, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
70. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 1%.
71. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 5%.
72. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 10%.
73. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 20%.
74. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 50%.
75. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 90%.
76. El compuesto según la cláusula 68, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 98%.
77. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural II en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



- donde R₁-R₂₇ y R₅₈-R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₁-R₂₇ y R₅₈-R₈₅ es deuterio; X se selecciona del grupo que consiste en halógeno, alquilsulfonato, arilsulfonato, perhaloalcanosulfonato, CH₃OSO₃⁻ y CD₃OSO₃⁻;
- la reacción se lleva a cabo sin disolvente, en un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, óxido de deuterio, un alcohol, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona y dimetilsulfóxido, o una mezcla de los mismos;
- en presencia de un nucleófilo seleccionado del grupo que consiste en 2-aminoetanol, 3-aminopropanol, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, trialquilamina, borohidruro de sodio, borohidruro de litio, trialquilborohidruro de litio, hidruro de litio, hidruro de potasio e hidruro de sodio;
- a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C;
- durante un período de tiempo de 0,01 a 240 horas;
- a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14; y
- a una presión de aproximadamente 1 mbar a aproximadamente 350 bar.
78. El proceso según la cláusula 77, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de radiación microondas focalizada utilizando un reactor de cuarzo a una presión de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 25 bar, un ajuste de potencia de aproximadamente 1 W por litro de disolvente a aproximadamente 900 W por litro de disolvente, a una temperatura de

aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante 0,01 a 5 horas, y a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14.

79. Un proceso para preparar un compuesto que tiene la fórmula estructural I que comprende hacer reaccionar un compuesto que tiene la fórmula estructural III en condiciones adecuadas para formar un compuesto que tiene la fórmula estructural I:



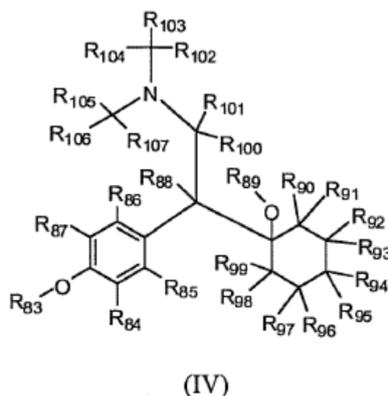
- donde R₁-R₂₇ y R₅₈-R₈₂ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; al menos uno de R₁-R₂₇ y R₅₈-R₈₂ es deuterio; dicho compuesto que tiene la fórmula estructural III se hace reaccionar con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en ácido fórmico y d₂-ácido fórmico; en presencia de un aditivo opcional seleccionado del grupo que consiste en deuteróxido de litio, hidróxido de litio, deuteróxido de sodio, hidróxido de sodio, deuteróxido de potasio, hidróxido de potasio, formato de litio, formato de potasio y formato de sodio; en presencia de un disolvente seleccionado del grupo que consiste en agua, óxido de deuterio, metanol, d₄-metanol, ácido fórmico, d₂-ácido fórmico, 1,4-dioxano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, dimetilsulfóxido o una mezcla de los mismos; a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C; durante aproximadamente 0,01 a aproximadamente 240 horas; a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14; y a una presión de aproximadamente 1 mbar a aproximadamente 350 bar.

80. El proceso según la cláusula 79, donde la reacción se lleva a cabo en presencia de radiación microondas focalizada utilizando un reactor de cuarzo a una presión de aproximadamente 1 bar a aproximadamente 25 bar, un ajuste de potencia de aproximadamente 1 W por litro de disolvente a aproximadamente 900 W por litro de disolvente, a una temperatura de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 500 °C, durante 0,01 a 5 horas, y a un pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 14.

81. El uso de un compuesto según la cláusula 39 para la fabricación de una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1.

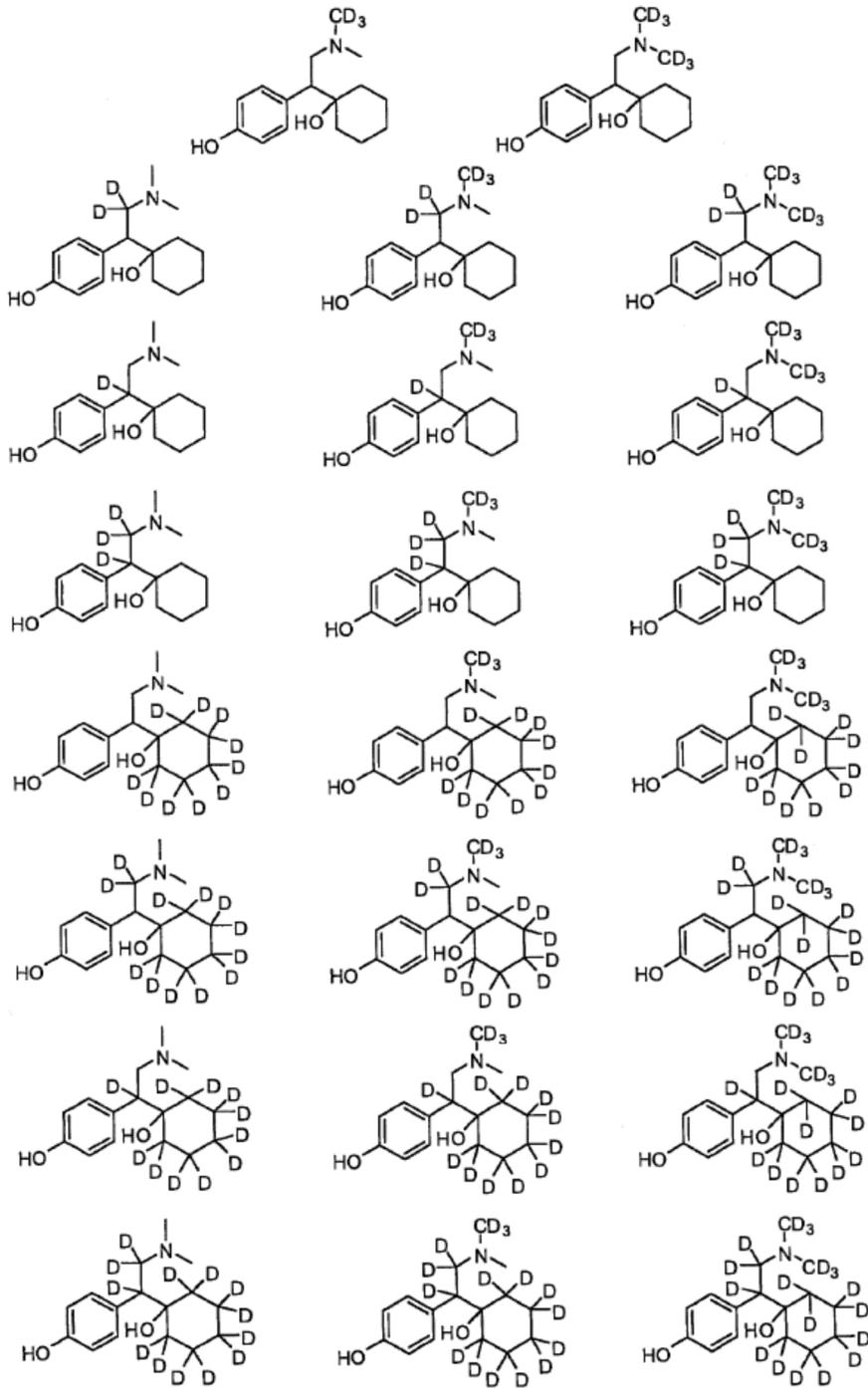
82. El uso de un compuesto según la cláusula 59 para la fabricación de una sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1.

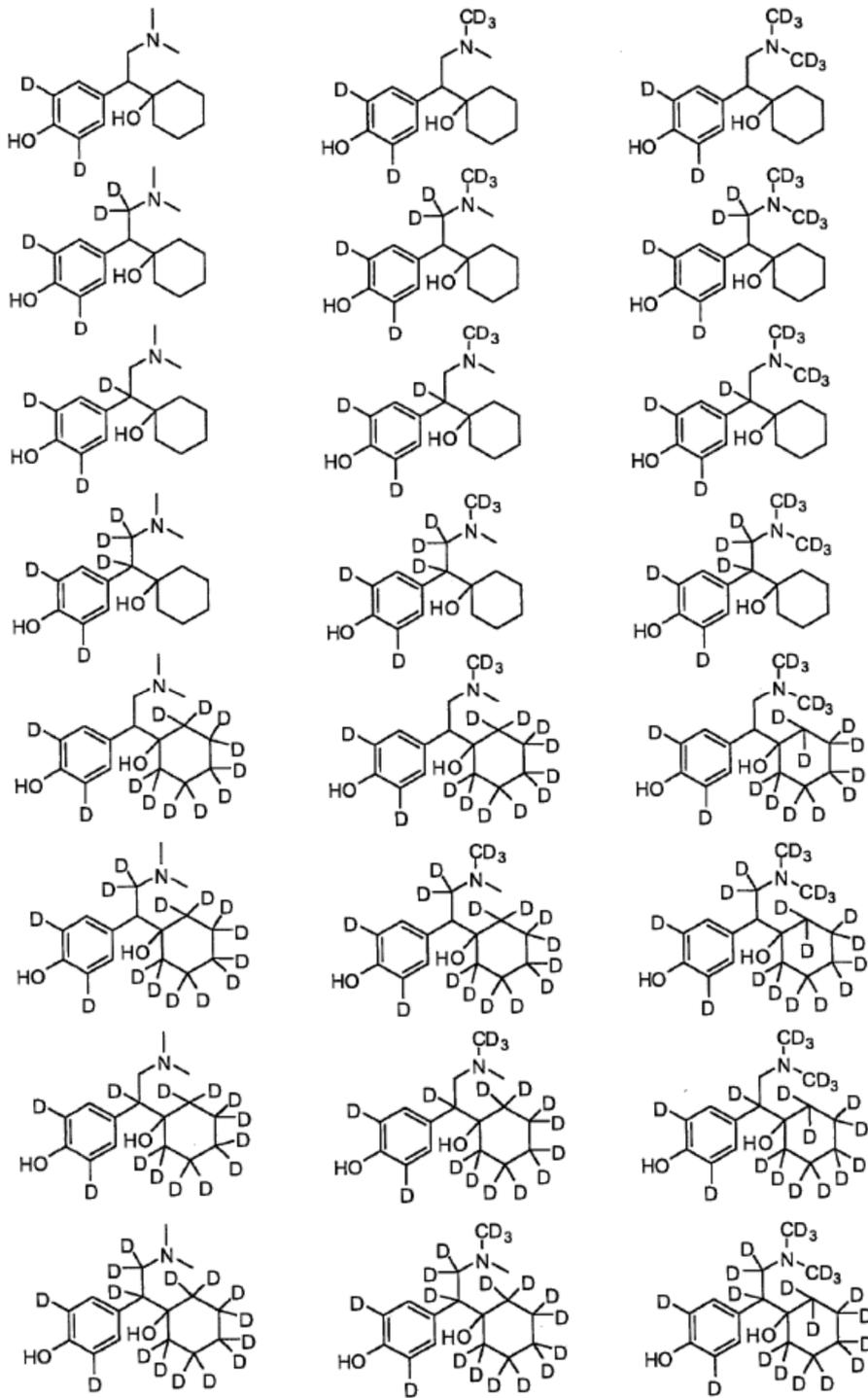
83. Un compuesto que tiene la fórmula estructural IV:

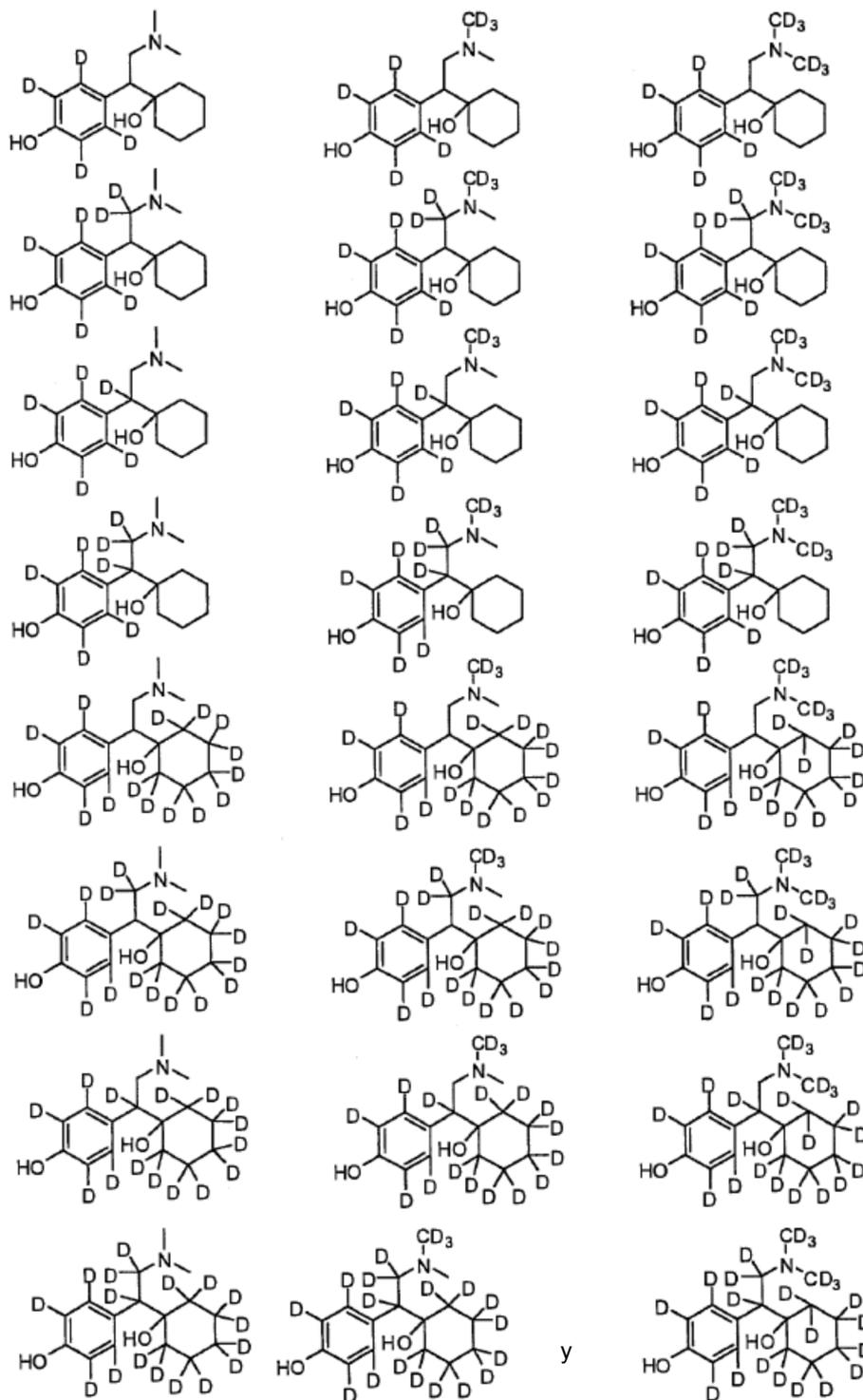


o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico; donde R_{83} - R_{107} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y deuterio; y al menos uno de R_{83} - R_{107} es deuterio.

- 5 84. El compuesto según la cláusula 83, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente 10 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
85. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 1%.
- 15 86. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 5%.
87. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 10%.
- 20 88. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 20%.
89. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 50%.
- 25 90. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 90%.
- 30 91. El compuesto según la cláusula 83, donde al menos uno de R_{83} - R_{107} está independientemente enriquecido con deuterio en no menos de aproximadamente un 98%.
92. El compuesto según la cláusula 83, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico, que tiene una fórmula estructural seleccionada del grupo que consiste en:



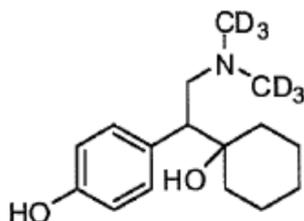




y

93. El compuesto según la cláusula 92, donde dicho compuesto es sustancialmente un enantiómero único, una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (-) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (+), una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso del enantiómero (+) y aproximadamente un 10% o menos en peso del enantiómero (-), sustancialmente un diastereómero único, o una mezcla de aproximadamente un 90% o más en peso de un diastereómero único y aproximadamente un 10% o menos en peso de cualquier otro diastereómero.
94. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 1%.

95. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 5%.
- 5 96. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 10%.
97. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 20%.
- 10 98. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 50%.
99. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 90%.
- 15 100. El compuesto según la cláusula 92, donde cada una de dichas posiciones representadas como D está enriquecida con deuterio en al menos un 98%.
- 20 101. El compuesto según la cláusula 83, o una sal, solvato o profármaco del mismo aceptables desde el punto de vista farmacéutico que tiene la fórmula estructural:



- 25 102. El compuesto según la cláusula 101, donde dicho compuesto contiene aproximadamente un 50% o más en peso del enantiómero (-) de dicho compuesto y aproximadamente un 50% o menos en peso del enantiómero (+) de dicho compuesto, o aproximadamente un 50% o más en peso del enantiómero (+) de dicho compuesto y aproximadamente un 50% o menos en peso del enantiómero (-) de dicho compuesto.
- 30 103. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la cláusula 1 y uno o más vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
104. La composición farmacéutica según la cláusula 103, que además comprende uno o más vehículos de liberación controlada.
- 35 105. La composición farmacéutica según la cláusula 103, que además comprende uno o más vehículos de liberación no controlada.
106. La composición farmacéutica según la cláusula 103, donde la composición es adecuada para administración por vía oral, parenteral o infusión intravenosa.
- 40 107. La composición farmacéutica según la cláusula 106, donde la forma farmacéutica por vía oral es un comprimido o una cápsula.
108. La composición farmacéutica según la cláusula 103, donde el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg.
- 45 109. La composición farmacéutica según la cláusula 108, donde el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 400 mg.
- 50 110. Un método para tratar un trastorno relacionado con las monoaminas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto según la cláusula 1.
- 55 111. El método según la cláusula 110, donde el trastorno relacionado con las monoaminas se selecciona del grupo que consiste en trastornos psicotrópicos, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nocisensible, 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, traumatismo craneoencefálico, sobrecarga de calcio en las células del cerebro, drogodependencia, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy Drager, crisis vasomotoras, síndrome de fatiga crónica, mejora cognitiva, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y eyaculación precoz.

5 112. El método según la cláusula 111, donde dicho trastorno es la drogodependencia.

113. El método según la cláusula 112, donde dicha drogodependencia se selecciona del grupo que consiste en tabaquismo, alcoholismo, adicción a la marihuana y adicción a la cocaína.

10 114. El método según la cláusula 112, donde dicho compuesto suscita un efecto clínico mejorado para el tratamiento de la drogodependencia seleccionado del grupo que consiste en tasa acelerada de curación, tasa acelerada de alivio de los síntomas, mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente y menos síntomas de abstinencia durante el tratamiento.

15 115. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto suscita un efecto clínico mejorado seleccionado del grupo que consiste en mejora de los índices de dolor y mejora de los índices de depresión.

20 116. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto tiene al menos una de las siguientes propiedades:
 a. variación más baja entre individuos en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 b. niveles plasmáticos promedio más elevados de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 25 c. niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 d. niveles plasmáticos promedio más elevados de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente; y
 e. efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto [con dicho compuesto] por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

30 117. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto tiene al menos dos de las siguientes propiedades:
 a. variación más baja entre individuos en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 35 b. niveles plasmáticos promedio más elevados de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 c. niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 40 d. niveles plasmáticos promedio más elevados de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente; y
 e. efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto [con dicho compuesto] por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

45 118. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto tiene un metabolismo por al menos una isoforma del citocromo P450 expresada polimórficamente más bajo en dicho sujeto por unidad de dosis de dicho compuesto en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

119. El método según la cláusula 118, donde dicha isoforma del citocromo P450 se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

50 120. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto se caracteriza por una inhibición más baja de al menos una isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa en dicho sujeto por unidad de dosis de dicho compuesto en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.

55 121. El método según la cláusula 120, donde dicha isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa se selecciona 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, CYP51, MAO_A y MAO_B.

60 122. El método según la cláusula 110, donde el método afecta al tratamiento del trastorno a la vez que se reduce o elimina un cambio desfavorable en un criterio de valoración diagnóstico de la función hepatoiliar, en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.

- 5 123. El método según la cláusula 122, donde el criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar se selecciona del grupo que consiste en niveles de alanina aminotransferasa («ALT»), transaminasa glutámico-pirúvica sérica («SGPT»), aspartato aminotransferasa («AST» o «SGOT»), aldolasa sérica, fosfatasa alcalina («ALP»), amoníaco, bilirrubina, γ -glutamil transpeptidasa («GGTP», « γ -GTP» o «GGT»), leucina aminopeptidasa («LAP»), 5'-nucleotidasa y proteínas en sangre, la relación ALT/AST, la biopsia hepática, la ultrasonografía hepática y la gammagrafía hepática.
- 10 124. El método según la cláusula 110, donde dicho compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.
125. El método según la cláusula 124, donde dicho agente terapéutico es un modulador de un receptor del NMDA.
126. El método según la cláusula 124 donde dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en fenciclidina, amantadina, ibogaína, memantina, dextrofanol, ketamina, óxido nitroso y dextrometorfano.
- 15 127. El método según la cláusula 124, donde dicho agente terapéutico es un opioide.
128. El método según la cláusula 127, donde dicho opioide se selecciona del grupo que consiste en morfina, codeína, tebaína, diacilmorfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, fentanilo, α -metilfentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo, ohmefentanilo, petidina, cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, metadona, loperamida, pentazocina, buprenorfina, etorfina, butorfanol, nalbufina, levorfanol, naloxona, naltrexona y tramadol.
- 20 129. El método según la cláusula 124, donde dicho agente terapéutico es un antagonista de los opioides.
130. El método según la cláusula 129, donde dicho antagonista de los opioides se selecciona del grupo que consiste en nalmefeno, naltrexona y naloxona.
- 25 131. El método según la cláusula 124, donde dicho agente terapéutico es un anestésico o un sedante.
132. El método según la cláusula 131, donde dicho anestésico o sedante se selecciona del grupo que consiste en propofol, procaína, lidocaína, prilocaína, bupivacaína, levobupivacaína, óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, tiopental, metohexital, etomidato, diazepam, midazolam, lorazepam, succinilcolina, vecuronio, rocuronio, pipercuronio, rapacuronio, tubocurarina y galamina.
- 30 133. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la cláusula 83 y uno o más vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico.
- 35 134. La composición farmacéutica según la cláusula 133, que además comprende uno o más vehículos de liberación controlada.
- 40 135. La composición farmacéutica según la cláusula 133, que además comprende uno o más vehículos de liberación no controlada.
136. La composición farmacéutica según la cláusula 133, donde la composición es adecuada para administración por vía oral, parenteral o infusión intravenosa.
- 45 137. La composición farmacéutica según la cláusula 136, donde la forma farmacéutica por vía oral es un comprimido o una cápsula.
138. La composición farmacéutica según la cláusula 133, donde el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1000 mg.
- 50 139. La composición farmacéutica según la cláusula 138, donde el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 400 mg.
- 55 140. Un método para tratar un trastorno relacionado con las monoaminas, que comprende administrar a un sujeto una cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico del compuesto según la cláusula 83.
- 60 141. El método según la cláusula 140, donde el trastorno relacionado con las monoaminas se selecciona del grupo que consiste en trastornos psicotrópicos, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nocisensible, 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, traumatismo craneoencefálico, sobrecarga de calcio en las células del cerebro, drogodependencia, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy Drager, crisis

vasomotoras, síndrome de fatiga crónica, mejora cognitiva, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y eyaculación precoz.

- 5 142. El método según la cláusula 141, donde dicho trastorno es la drogodependencia.
143. El método según la cláusula 142, donde dicha drogodependencia se selecciona del grupo que consiste en tabaquismo, alcoholismo, adicción a la marihuana y adicción a la cocaína.
- 10 144. El método según la cláusula 142, donde dicho compuesto suscita un efecto clínico mejorado para el tratamiento de la drogodependencia seleccionado del grupo que consiste en tasa acelerada de curación, tasa acelerada de alivio de los síntomas, mejor adherencia al tratamiento por parte del paciente y menos síntomas de abstinencia durante el tratamiento.
- 15 145. El método según la cláusula 144, donde dicho efecto clínico mejorado se selecciona del grupo que consiste en mejora de los índices de dolor y mejora de los índices de depresión.
- 20 146. El método según la cláusula 140, donde dicho compuesto tiene al menos una de las siguientes propiedades:
- 25 a. variación más baja entre individuos en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - b. niveles plasmáticos promedio más elevados de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - c. niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - 30 d. niveles plasmáticos promedio más elevados de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente; y
 - e. efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto [con dicho compuesto] por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 35 147. El método según la cláusula 140, donde dicho compuesto tiene al menos dos de las siguientes propiedades:
- 40 a. variación más baja entre individuos en los niveles plasmáticos de dicho compuesto o un metabolito del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - b. niveles plasmáticos promedio más elevados de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - 45 c. niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - d. niveles plasmáticos promedio más elevados de al menos un metabolito de dicho compuesto por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente;
 - 50 e. efecto clínico mejorado durante el tratamiento en dicho sujeto [con dicho compuesto] por unidad de dosis del mismo en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 55 148. El método según la cláusula 140, donde dicho compuesto tiene un metabolismo por al menos una isoforma del citocromo P450 expresada polimórficamente más bajo en dicho sujeto por unidad de dosis de dicho compuesto en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 60 149. El método según la cláusula 148, donde dicha isoforma del citocromo P450 se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.
150. El método según la cláusula 140, donde dicho compuesto se caracteriza por una inhibición más baja de al menos una isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa en dicho sujeto por unidad de dosis de dicho compuesto en comparación con el compuesto no enriquecido isotópicamente.
- 65 151. El método según la cláusula 150, donde dicha isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa se selecciona 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, CYP51, MAO_A y MAO_B.
152. El método según la cláusula 140, donde el método afecta al tratamiento del trastorno mientras que reduce o elimina un cambio perjudicial en un criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar, en comparación con el compuesto correspondiente no enriquecido isotópicamente.
153. El método según la cláusula 152, donde el criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar se selecciona del grupo que consiste en niveles de alanina aminotransferasa («ALT»), transaminasa glutámico-pirúvica sérica («SGPT»), aspartato aminotransferasa («AST» o «SGOT»), aldolasa sérica, fosfatasa alcalina («ALP»), amoníaco,

bilirrubina, γ -glutamyl transpeptidasa («GGTP», « γ -GTP» o «GGT»), leucina aminopeptidasa («LAP»), 5'-nucleotidasa y proteínas en sangre, la relación ALT/AST, la biopsia hepática, la ultrasonografía hepática y la gammagrafía hepática.

5 154. El método según la cláusula 140, donde dicho compuesto se administra en combinación con otro agente terapéutico.

10 155. El método según la cláusula 154, donde dicho agente terapéutico es un modulador de una diana seleccionada del grupo que consiste en un receptor de la serotonina, un receptor de la norepinefrina, un transportador de la serotonina y un transportador de la norepinefrina.

156. El método según la cláusula 154 donde dicho agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en fenciclidina, amantadina, ibogaína, memantina, dextrofanol, ketamina, óxido nitroso y dextrometorfano.

157. El método según la cláusula 154, donde dicho agente terapéutico es un opiode.

158. El método según la cláusula 157, donde dicho opiode se selecciona del grupo que consiste en morfina, codeína, tebaína, diacetilmorfina, oxicodona, hidrocodona, hidromorfona, oximorfona, nicomorfina, fentanilo, α -metilfentanilo, alfentanilo, sufentanilo, remifentanilo, carfentanilo, ohmefentanilo, petidina, cetobemidona, propoxifeno, dextropropoxifeno, metadona, loperamida, pentazocina, buprenorfina, etorfina, butorfanol, nalbufina, levorfanol, naloxona, naltrexona y tramadol.

159. El método según la cláusula 154, donde dicho agente terapéutico es un antagonista de los opioides.

25 160. El método según la cláusula 159, donde dicho antagonista de los opioides se selecciona del grupo que consiste en nalmefeno, naltrexona y naloxona.

161. El método según la cláusula 154, donde dicho agente terapéutico es un anestésico o un sedante.

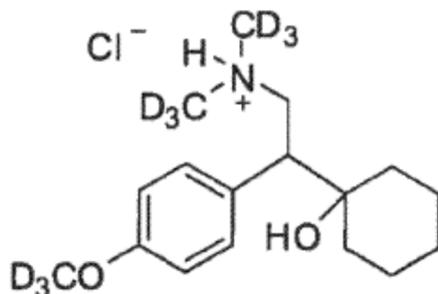
30 162. El método según la cláusula 161, donde dicho anestésico o sedante se selecciona del grupo que consiste en propofol, procaína, lidocaína, prilocaína, bupivacaína, levobupivacaína, óxido nitroso, halotano, enflurano, isoflurano, sevoflurano, desflurano, tiopental, metohexital, etomidato, diazepam, midazolam, lorazepam, succinilcolina, vecuronio, rocuronio, pipecuronio, rapacuronio, tubocurarina y galamina.

35 163. Un método para modular una diana seleccionada del grupo que consiste en un receptor de la serotonina, un receptor de la norepinefrina, un transportador de la serotonina y un transportador de la norepinefrina, que comprende poner en contacto dicha diana con la sal de adición ácida aceptable desde el punto de vista farmacéutico según la cláusula 1.

40 164. Un método para modular una diana seleccionada del grupo que consiste en un receptor de la serotonina, un receptor de la norepinefrina, un transportador de la serotonina y un transportador de la norepinefrina, que comprende poner en contacto dicha diana con el compuesto según la cláusula 83.

REIVINDICACIONES

1. Una sal de clorhidrato de hidrocloreto de d_9 -1-[2-dimetilamino-1-(4-metoxifenil)etil]ciclohexanol que tiene la fórmula:



para su uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con monoaminas.

2. La sal de clorhidrato para su uso según la reivindicación 1, donde la sal de clorhidrato es un polimorfo cristalino.

3. La sal de clorhidrato para su uso según la reivindicación 2, donde el polimorfo se caracteriza por picos de difracción con una elevada intensidad a ángulos de difracción ($2\theta \pm 5\%$) de 6,683, 10,201, 13,441, 15,517, 18,198, 19,719, 20,258, 21,68, 22,668, 25,543, 28,022 y 35,02.

4. La sal de clorhidrato para su uso según la reivindicación 2, donde el polimorfo se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X como el que se muestra en la Figura 2.

5. La sal de clorhidrato para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el trastorno relacionado con monoaminas se selecciona del grupo que consiste en trastornos psicotrópicos, trastorno de ansiedad, trastorno de ansiedad generalizada, depresión, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, sofocos, demencia senil, migraña, síndrome hepatopulmonar, dolor crónico, dolor nocisensible, 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, traumatismo craneoencefálico, sobrecarga de calcio en las células del cerebro, drogodependencia, síndrome de Gilles de la Tourette, síndrome de Shy Drager, crisis vasomotoras, síndrome de fatiga crónica, mejora cognitiva, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, fibromialgia, síndrome del intestino irritable y eyaculación precoz.

6. La sal de clorhidrato para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que tiene al menos una de las siguientes propiedades:

- variación más baja entre individuos en los niveles plasmáticos de dicha sal de clorhidrato o un metabolito de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente;
- niveles plasmáticos promedio más elevados de dicha sal de clorhidrato por unidad de dosis de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente;
- niveles plasmáticos promedio más bajos de al menos un metabolito de dicha sal de clorhidrato por unidad de dosis de la misma en comparación con el polimorfo de la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente;
- niveles plasmáticos promedio más elevados de al menos un metabolito de dicha sal de clorhidrato por unidad de dosis de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente; y
- efecto clínico mejorado durante el tratamiento en un sujeto que presenta un trastorno relacionado con monoaminas [con dicha sal de clorhidrato] por unidad de dosis de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente.

7. La sal de clorhidrato para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, cuyo metabolismo por al menos una isoforma del citocromo P450 expresada polimórficamente es más bajo en un sujeto con dicho trastorno relacionado con monoaminas por unidad de dosis de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente.

8. La sal de clorhidrato para su uso según la reivindicación 7, donde dicha isoforma del citocromo P450 se selecciona del grupo que consiste en CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6.

9. La sal de clorhidrato para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada por una inhibición más baja de al menos una isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa en dicho sujeto por unidad de dosis de la misma en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente.

- 5 10. La sal de clorhidrato para su uso en la reivindicación 9, donde dicha isoforma del citocromo P450 o de la monoamina oxidasa se selecciona 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, CYP51, MAO_A y MAO_B.
- 10 11. La sal de clorhidrato para su uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el uso afecta al tratamiento del trastorno a la vez que se reduce o se elimina un cambio desfavorable en un criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar, en comparación con la sal de clorhidrato no enriquecida isotópicamente.
- 15 12. La sal de clorhidrato para su uso según la reivindicación 11, donde el criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar se selecciona del grupo que consiste en niveles de alanina aminotransferasa («ALT»), transaminasa glutámico-pirúvica sérica («SGPT»), aspartato aminotransferasa («AST» o «SGOT»), aldolasa sérica, fosfatasa alcalina («ALP»), niveles de amoníaco, bilirrubina, γ -glutamil transpeptidasa («GGTP», « γ -GTP» o «GGT»), leucina aminopeptidasa («LAP»), 5'-nucleotidasa y proteínas en sangre, la relación ALT/AST, la biopsia hepática, la ultrasonografía hepática y la gammagrafía hepática.

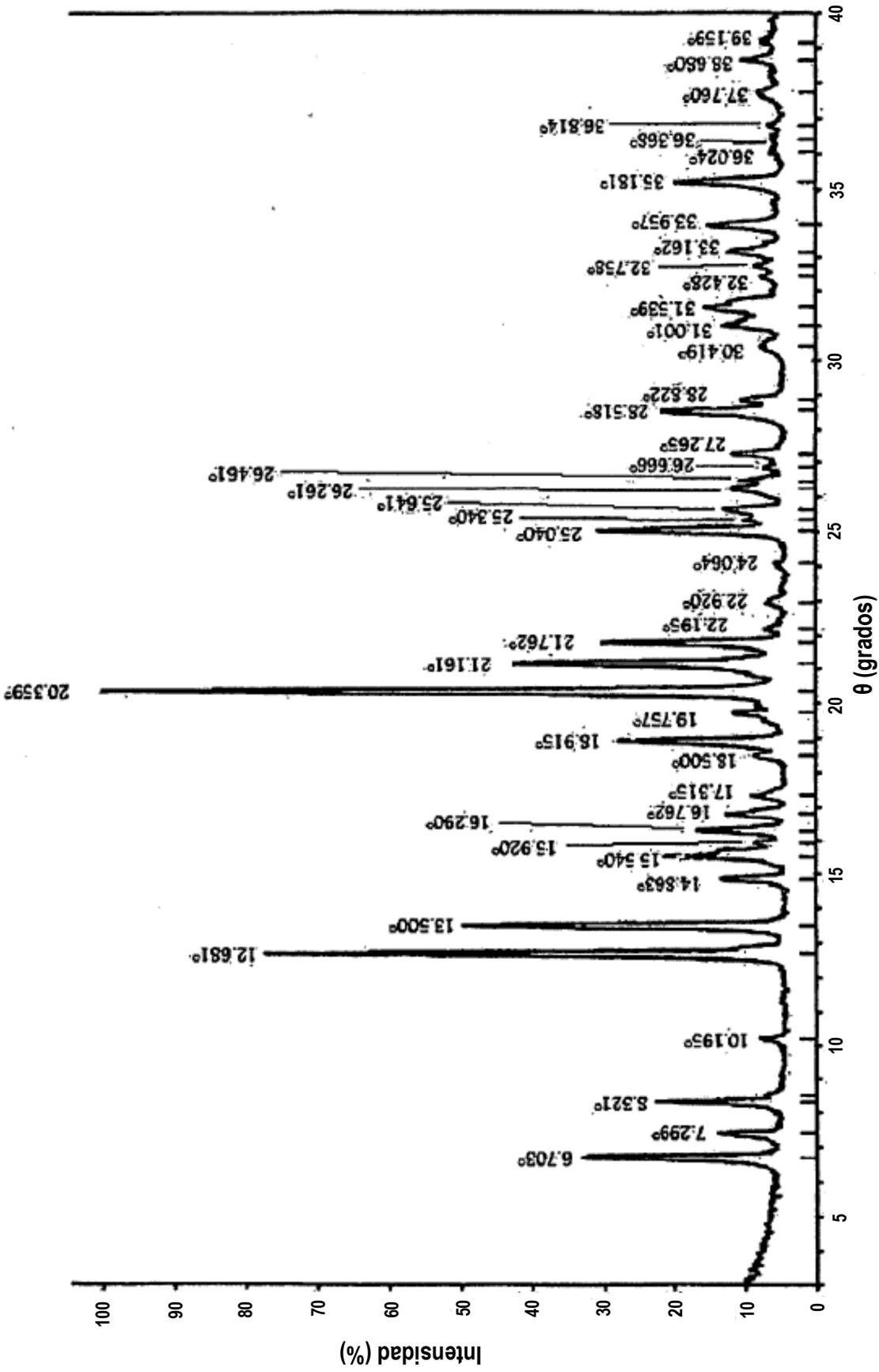


FIGURA 1

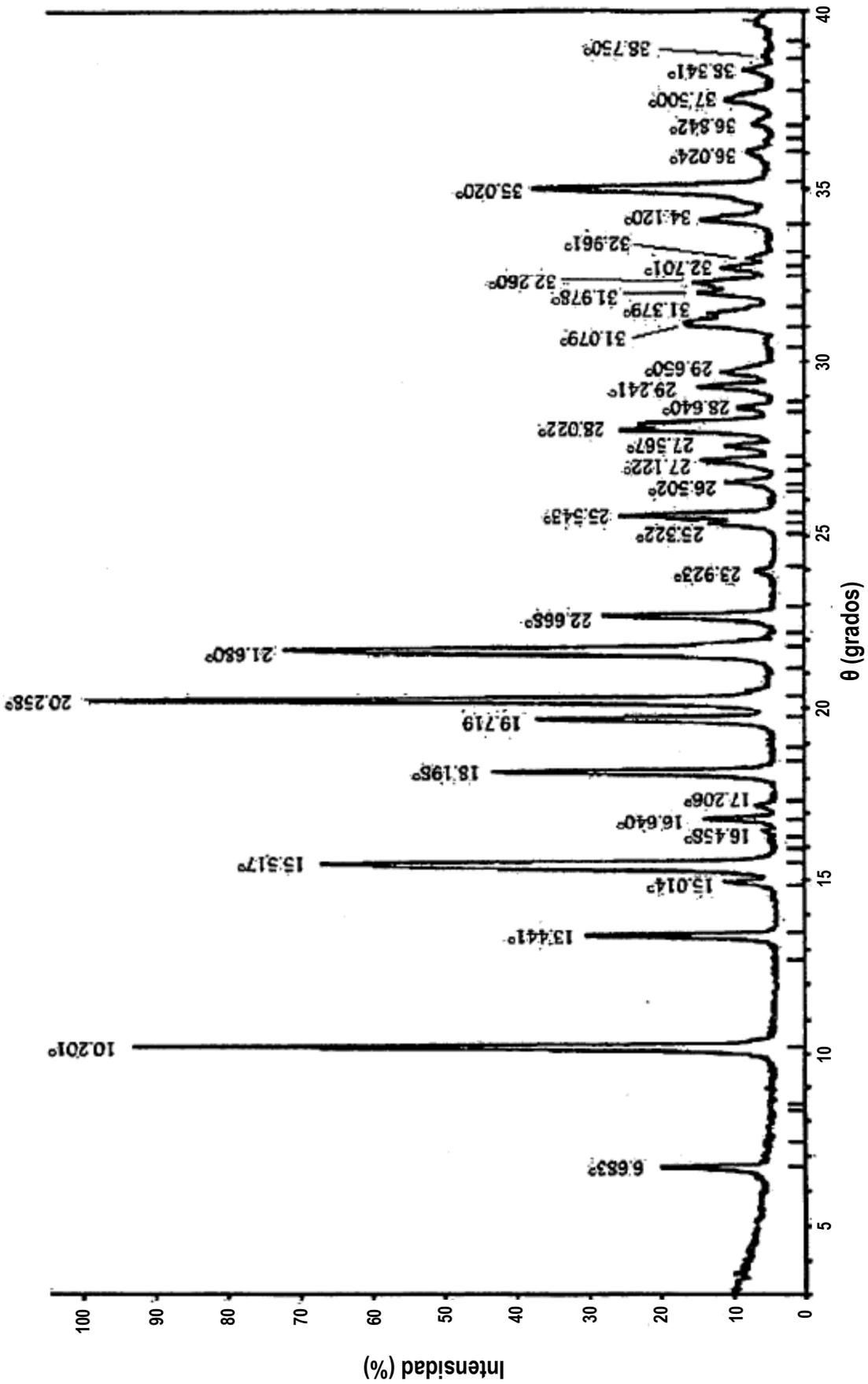


FIGURA 2

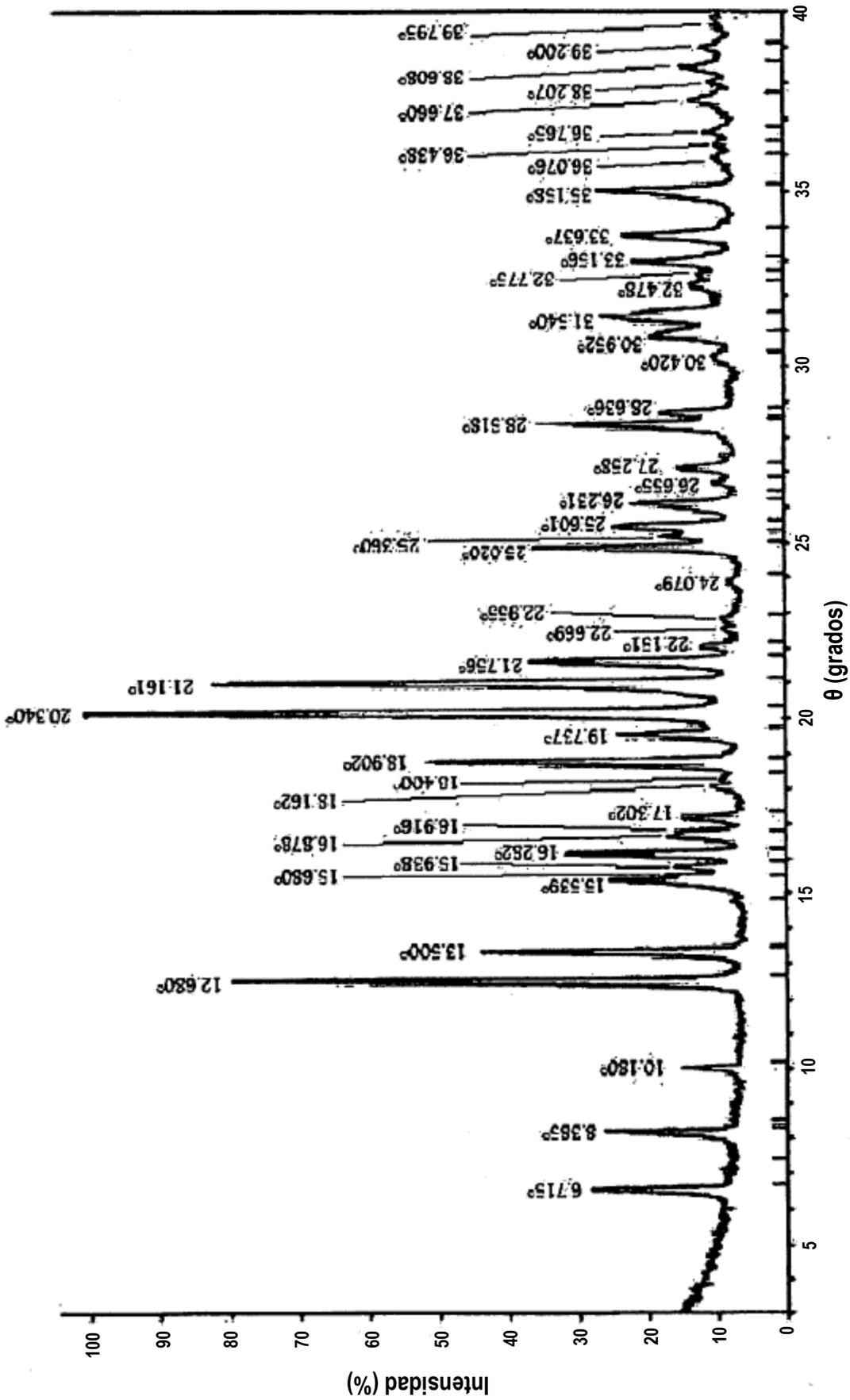


FIGURA 3

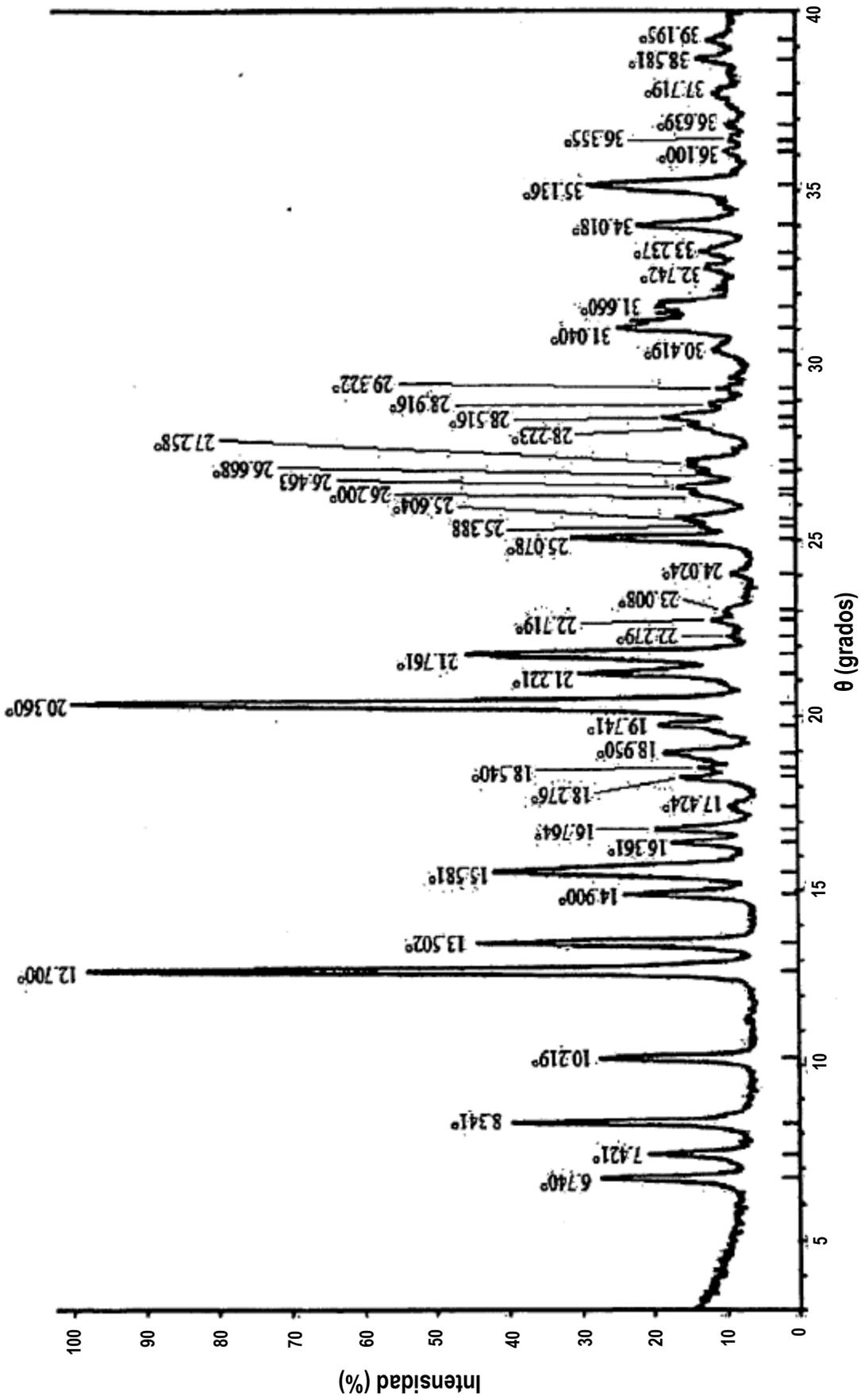


FIGURA 4

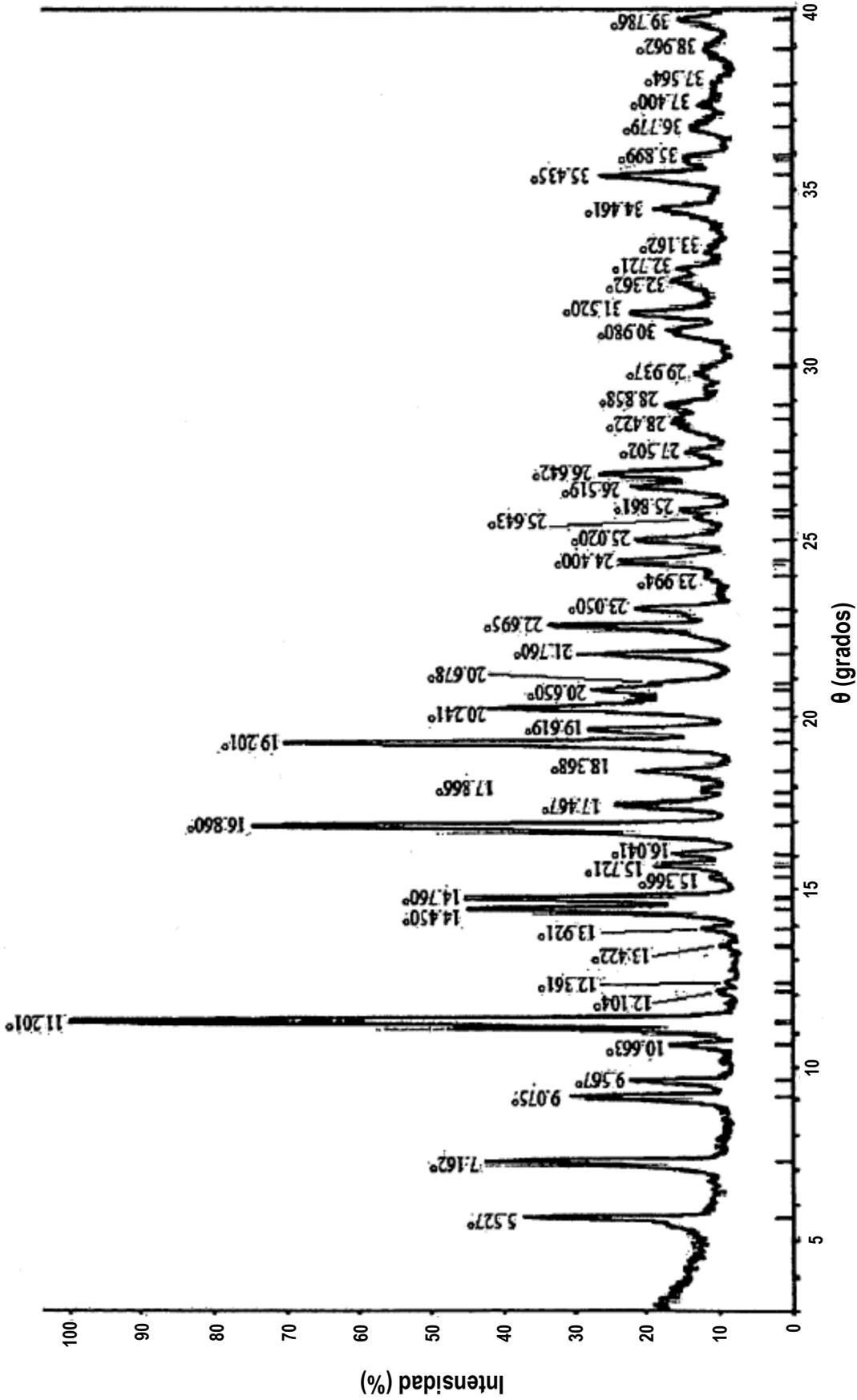


FIGURA 5

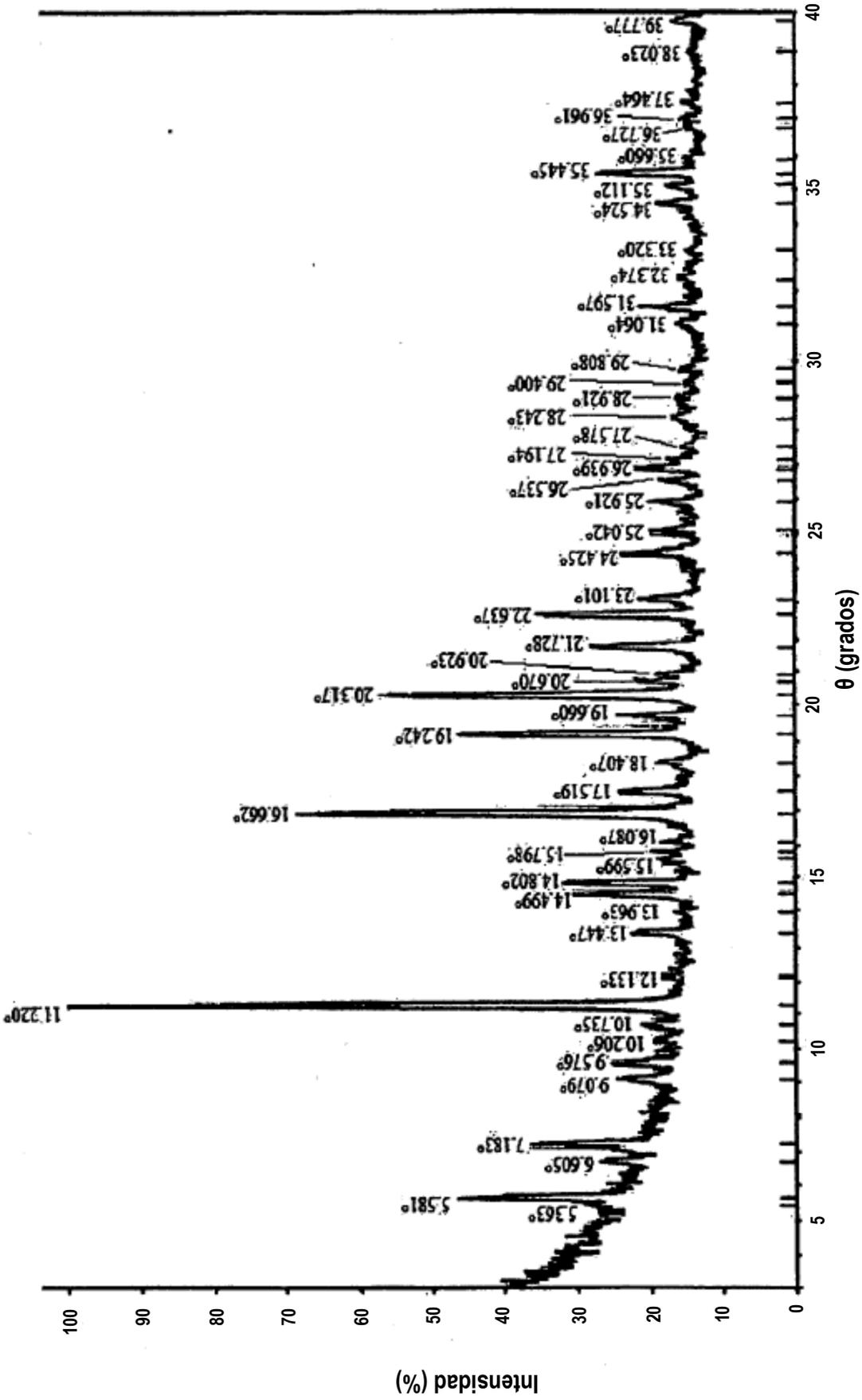


FIGURA 6

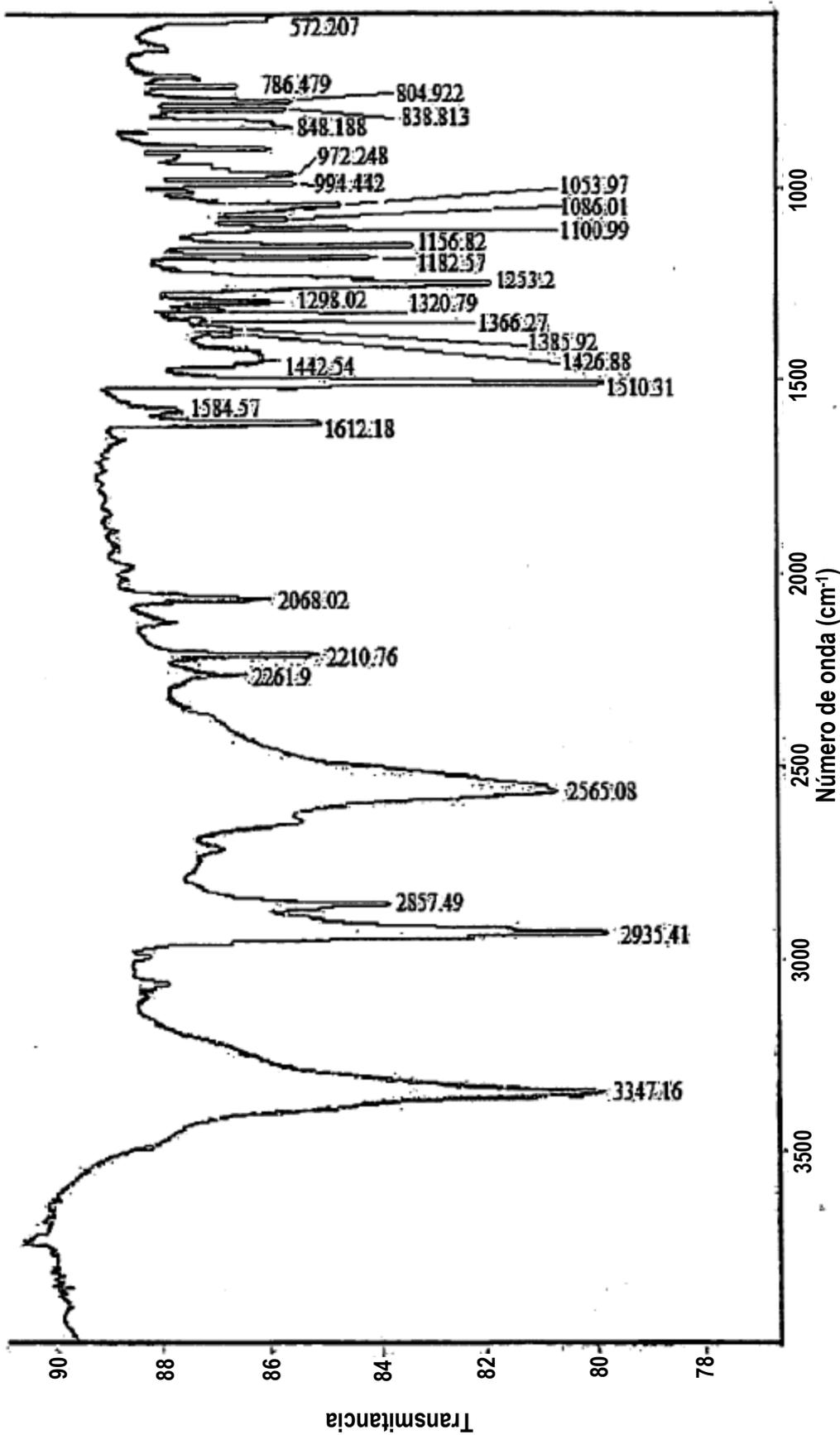


FIGURA 7

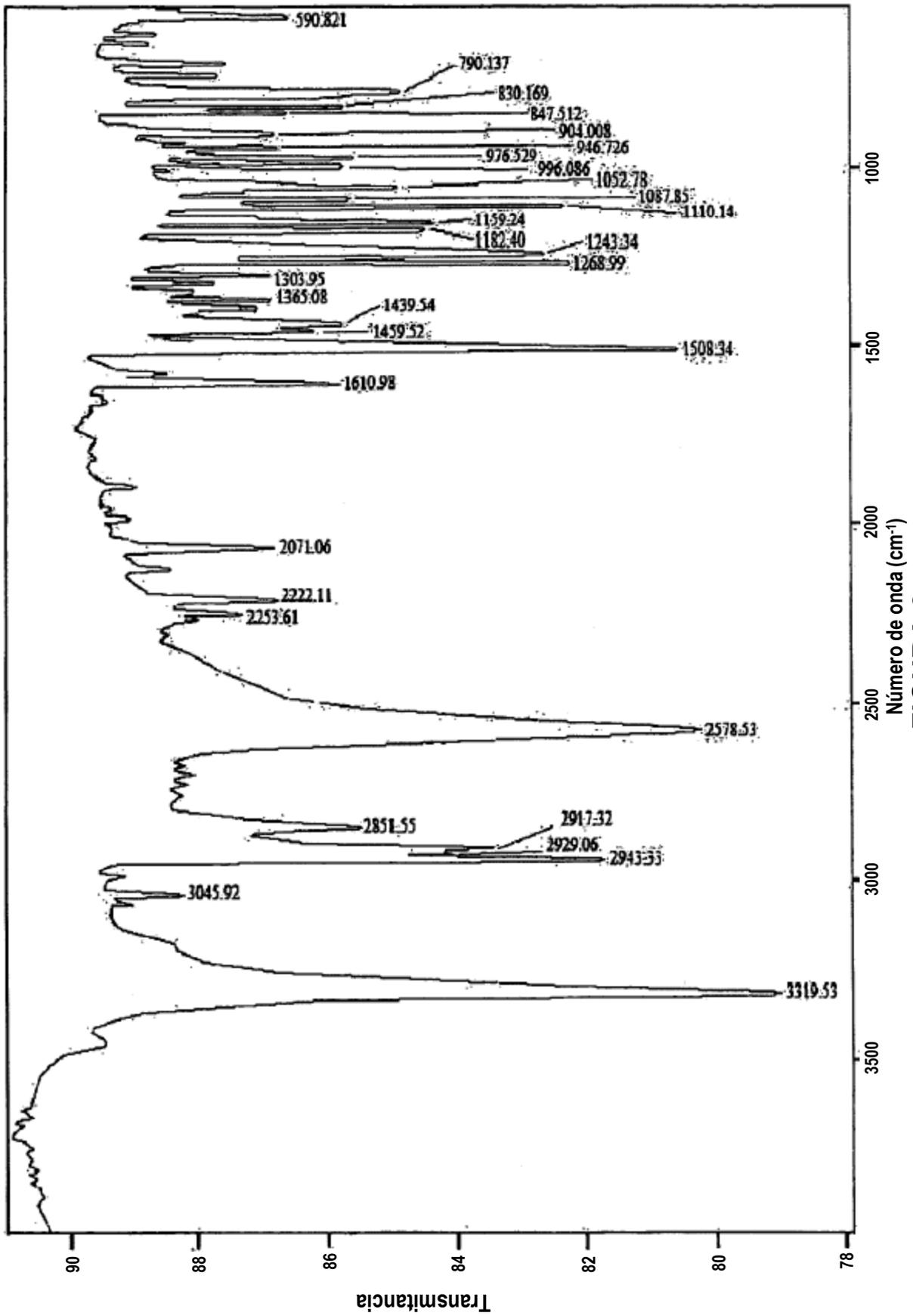


FIGURA 8

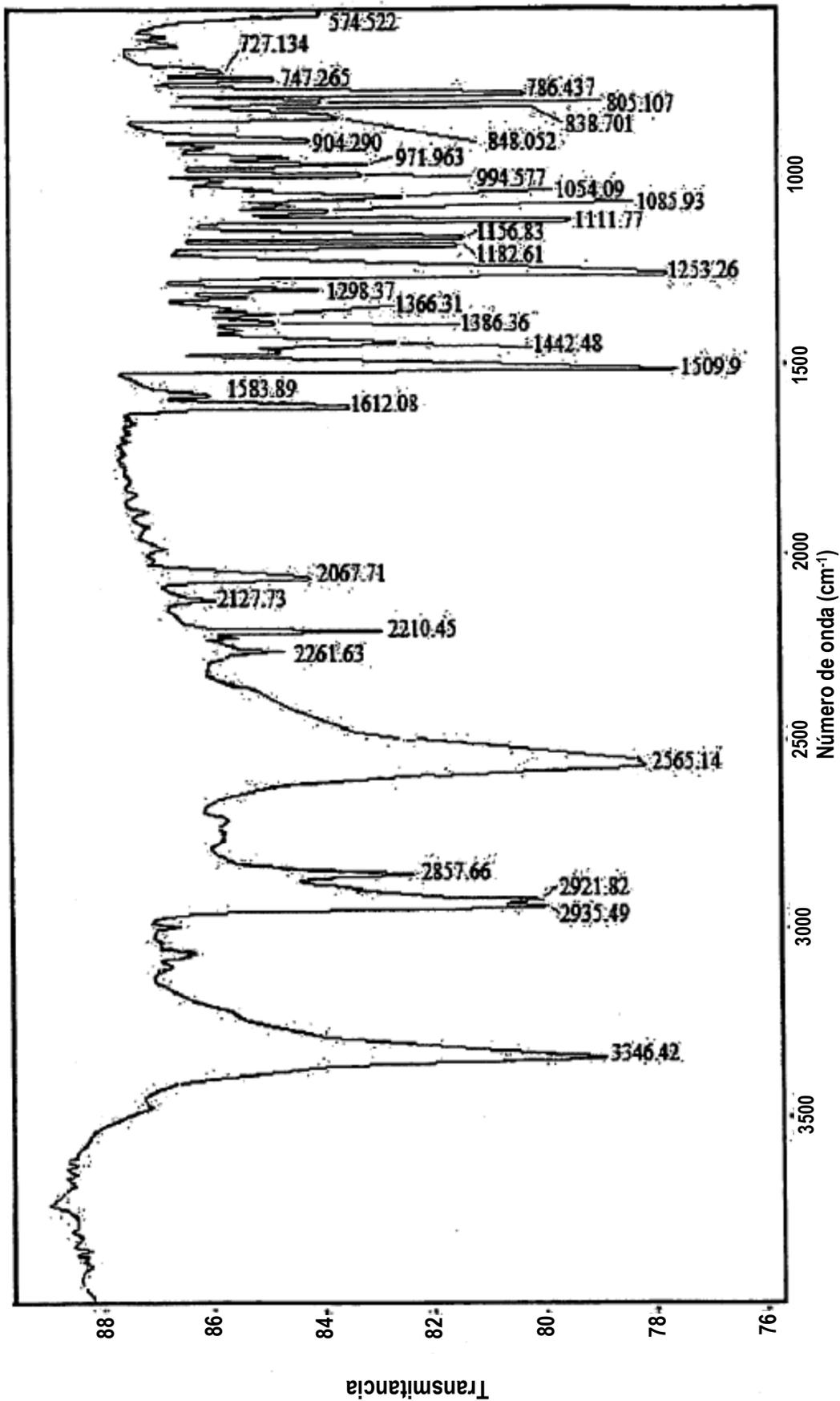


FIGURA 9

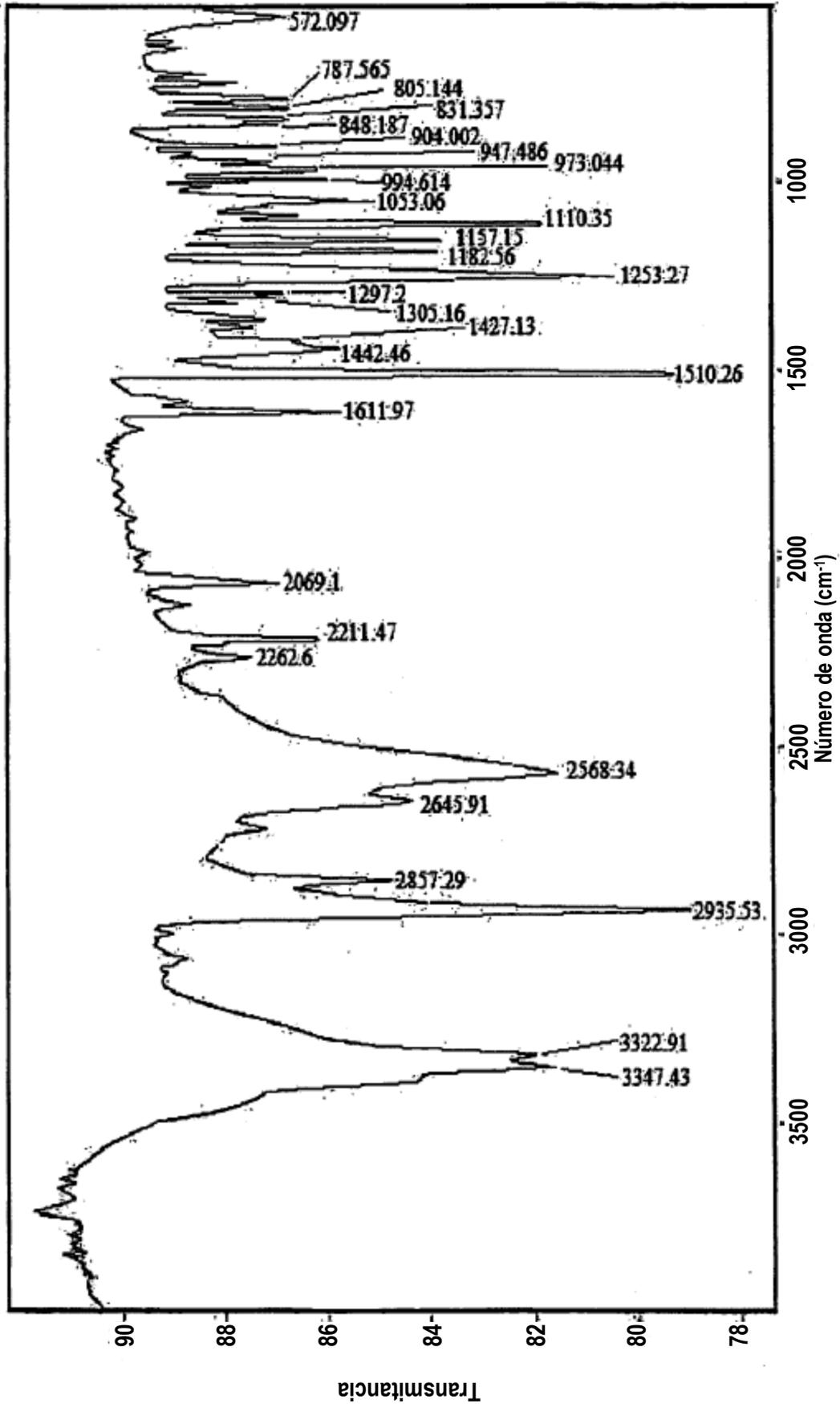


FIGURA 10

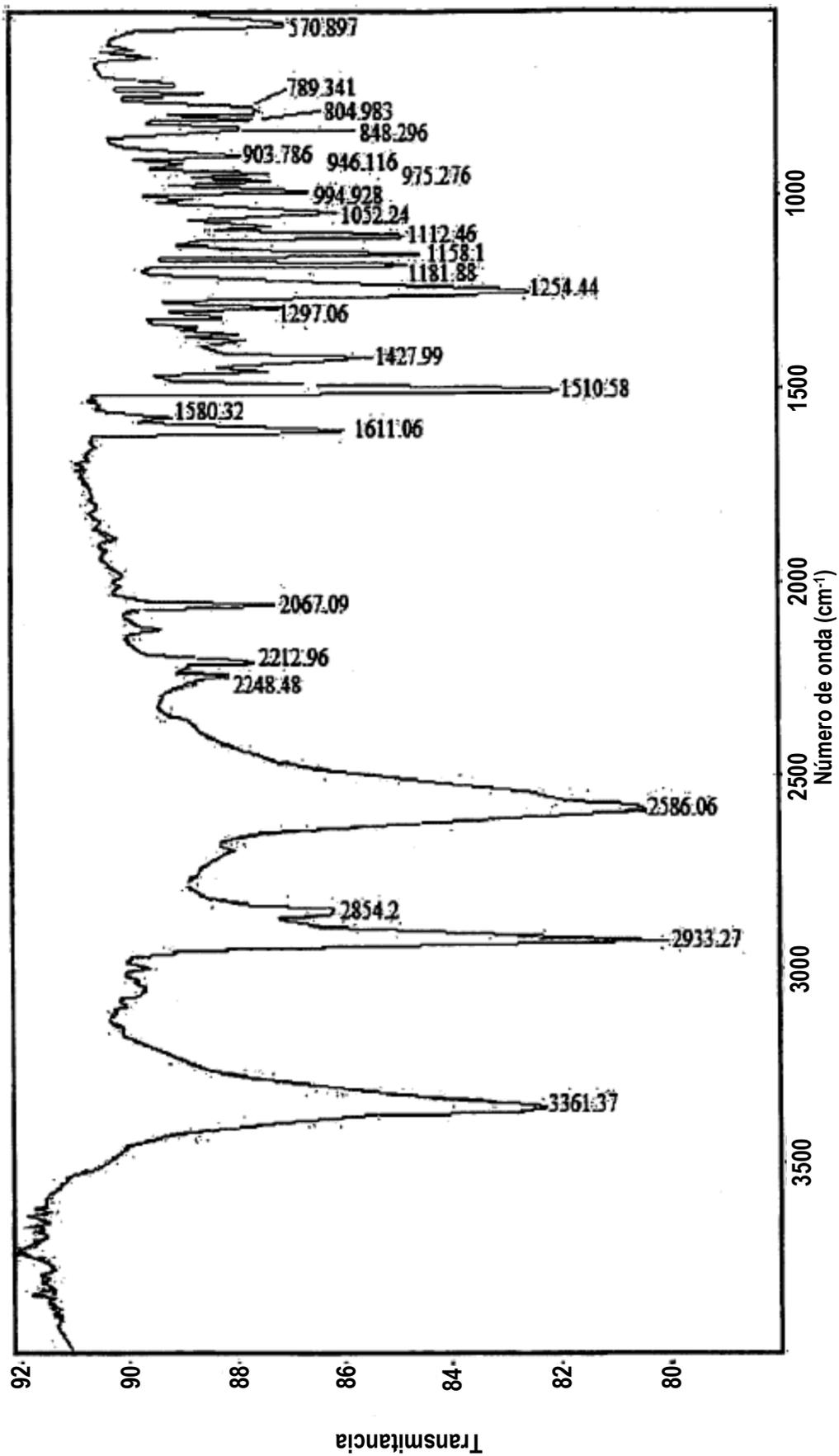


FIGURA 11

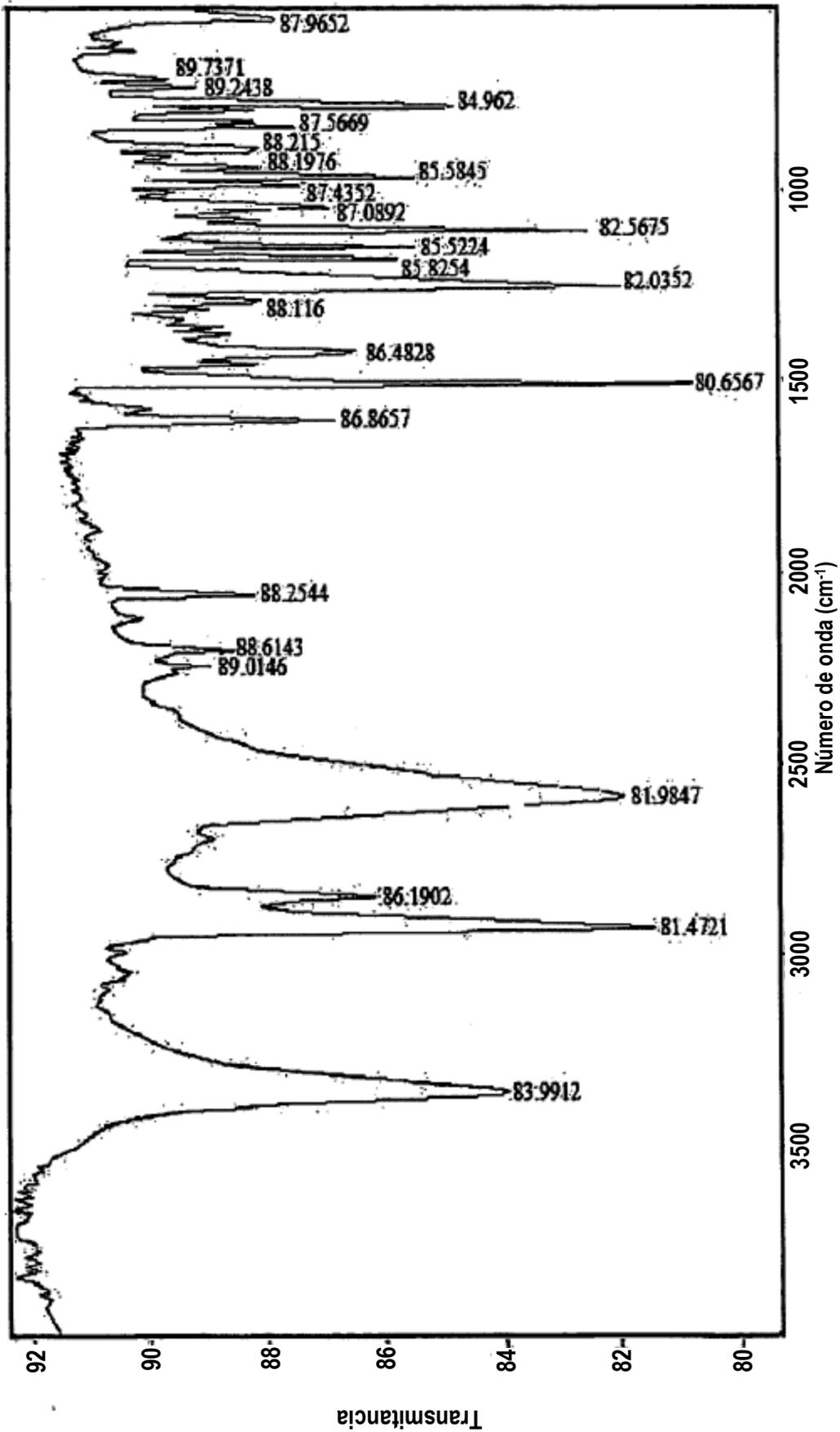


FIGURA 12

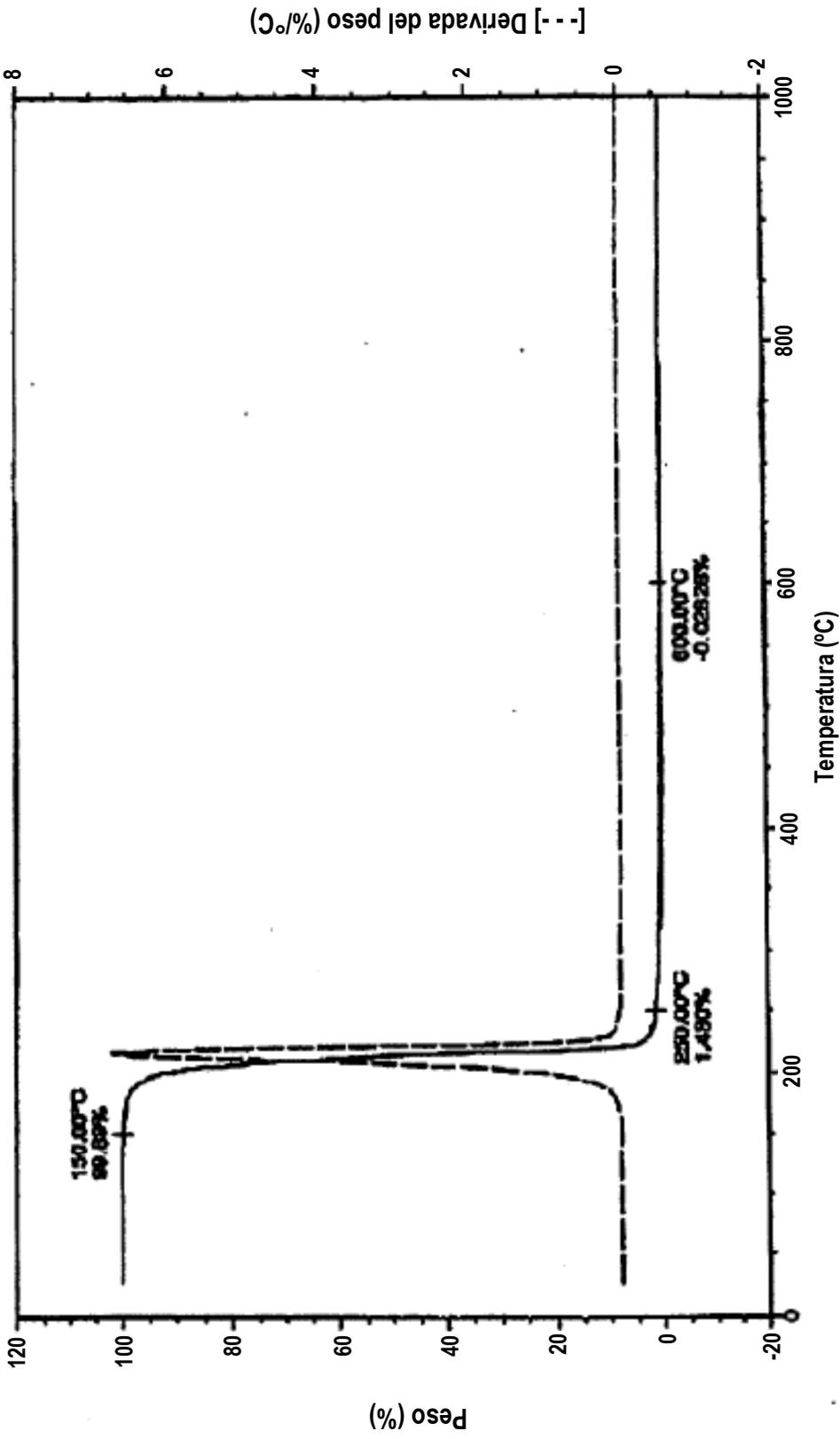


FIGURA 13

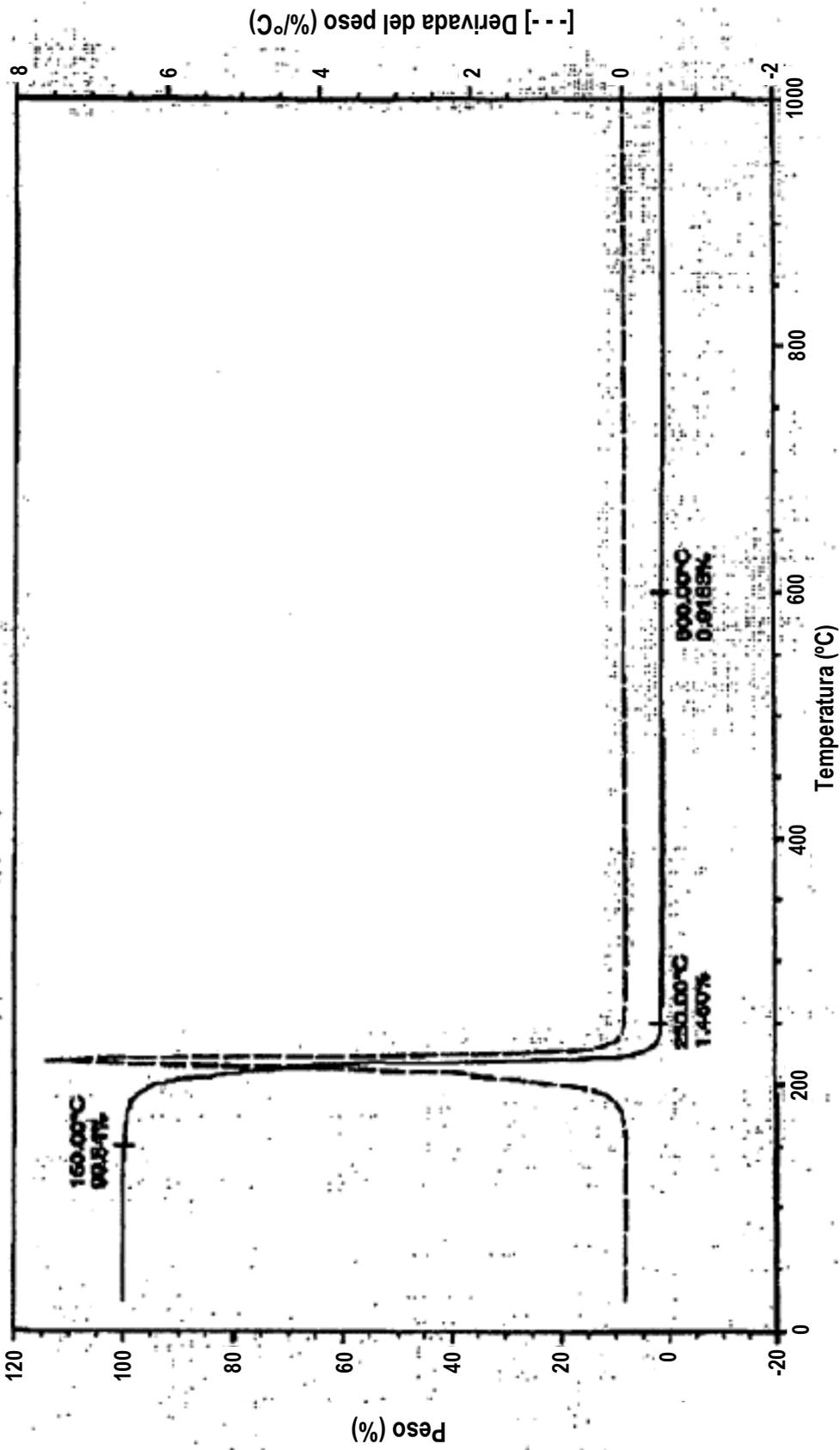


FIGURA 14

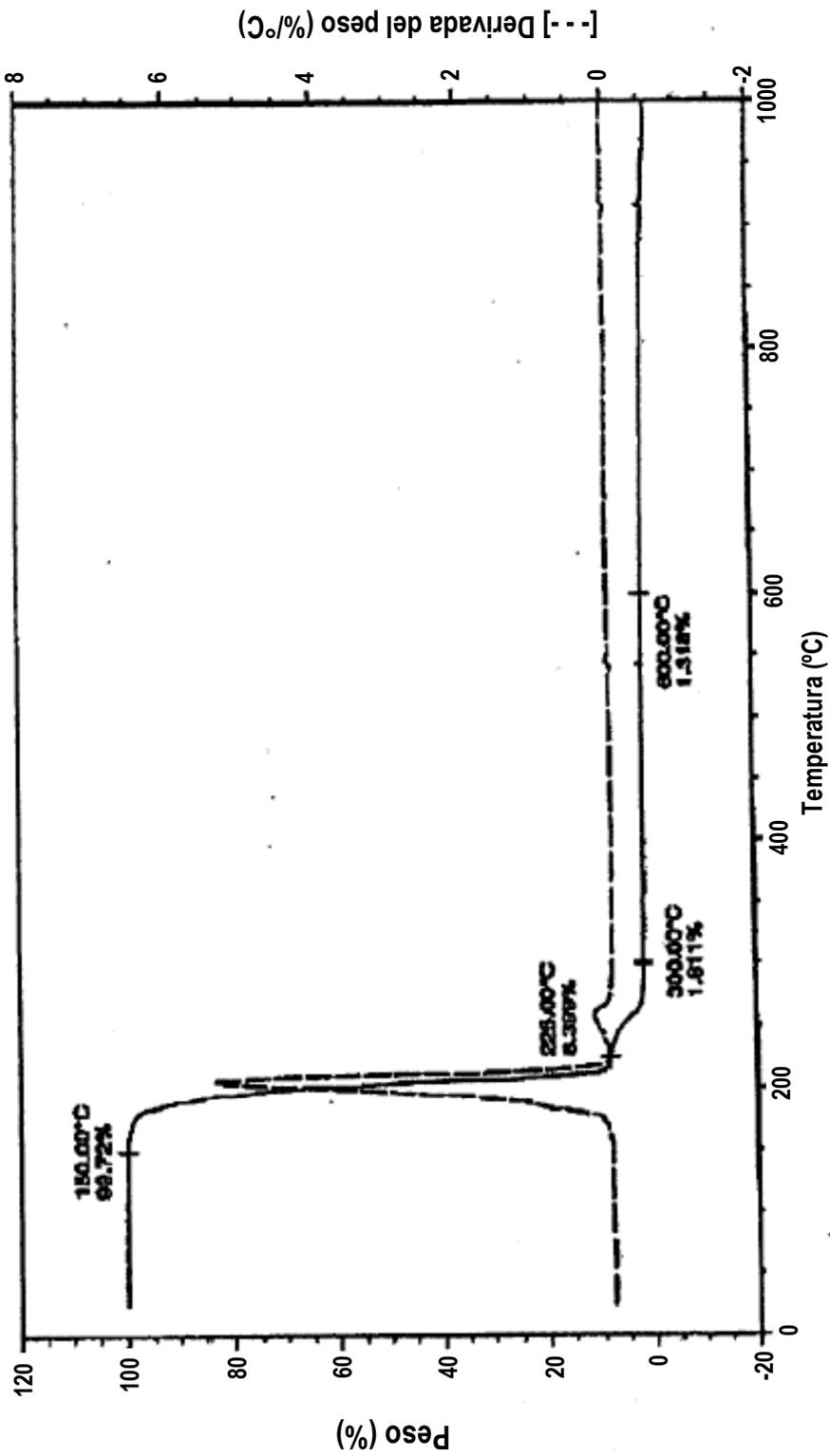


FIGURA 15