(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 396 365**

(51) Int. CI.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 317/64 (2006.01)
A61K 31/4525 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2006 E 06813250 (5)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2012 EP 1910322**

(54) Título: **Nuevos derivados de benzo[d][1,3]-dioxol deuterados como inhibidores de la recaptación de serotonina**

(30) Prioridad:

29.07.2005 US 704073 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.02.2013

(73) Titular/es:

CONCERT PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
99 HAYDEN AVENUE, SUITE 100
LEXINGTON, MA 02421, US

(72) Inventor/es:

TUNG, ROGER

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

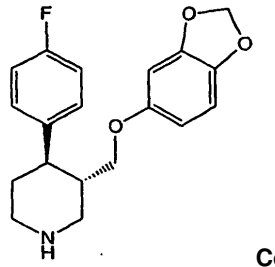
Nuevos derivados de benzo [d][1,3]-dioxol deuterados como inhibidores de la recaptación de serotonina

Campo técnico de la invención

La presente invención se refiere a nuevos isotopólogos del compuesto 1, sus sales de adición de ácido aceptables, solvatos, hidratos y polimorfos de los mismos, sustituidos con deuterio en el átomo de carbono de metileno situado entre los oxígenos del anillo benzodioxol y sustituidos opcionalmente con deuterio adicional y átomos de ^{13}C en lugar del hidrógeno normalmente abundante y ^{12}C, respectivamente. Los compuestos de la presente invención son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y son peores sustratos para el metabolismo por el citocromo 2D6 y poseen propiedades farmacocinéticas y biofarmacéuticas únicas en comparación con los correspondientes compuestos no isotópicamente sustituidos. La invención también proporciona composiciones que comprenden un compuesto de la presente invención y el uso de dichas composiciones en procedimientos de tratamiento de enfermedades y afecciones tratadas de forma beneficioso mediante ISRS, en particular los relacionados con trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés postraumático y trastorno disfórico premenstrual. La invención proporciona además procedimientos para el uso de un compuesto de la presente invención para determinar concentraciones del compuesto 1, en particular en fluidos biológicos, y para determinar patrones de metabolismo del compuesto 1.

Antecedentes de la invención

El compuesto 1, químicamente descrito de un modo variable como (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3S-[(3',4'-metilendioxifenoxi) metil] piperidina; (3S,4R)-3-((benzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina; trans-(-)-3-[(1,3 benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluorofenil)piperidina y sus



Compuesto 1

sales de adición de ácido, hidratos y polimorfos farmacéuticamente aceptables, se conocen como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) útil. Este compuesto y composiciones farmacéuticas que lo comprenden tienen utilidad en el tratamiento de la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, la ansiedad generalizada, el estrés postraumático, la depresión mayor, el trastorno de pánico, la fobia social, el síndrome premenstrual, los trastornos cardíacos, el dolor torácico no cardíaco, el tabaquismo (tanto para su abandono como para prevenir recaídas), reducción de estados de activación de plaquetas, alcoholismo y dependencia del alcohol, síndromes psiquiátricos (incluidos ira, rechazo, sensibilidad y falta de energía mental o física), el trastorno disfórico de fase luteínica tardía, la eyaculación precoz, la demencia senil, la obesidad, la enfermedad de Parkinson y la agresión afectiva canina. Véase la ficta técnica de la Food and Drug Administration de EE.UU. para solicitud de Nuevo fármaco (NDA) nº 020031, 020710 y 020936; Christensen JA y Squires RF, patente de EE.UU. 4,007,196 de Ferrosan; Lassen JB, patente de EE.UU. 4,745,122 de Ferrosan; Johnson AM patente de EE.UU. 5,371 ,092 de Beecham Group; Crenshaw RT y Wiesner MG, patente de EE.UU. 5,276,042; Dodman NH, patentes de EE.UU. 5,788,986 y 5,554,383 de Trustees of Tufts College; Norden MJ patente de EE.UU. 5,789,449; Gleason M, patente de EE.UU. 6,121,291 de SmithKline Beecham; Cook L, patente de EE.UU. 6,071 ,918 de DuPont Pharmaceuticals; Serebruany VL, patente de EE.UU. 6,245,782 de Heartdrug Research; Steiner MX, patente de EE.UU. 6,300,343 de SmithKline Beecham; Krishnan KR y col., patente de EE.UU. 6,316,469 de Duke University; Jenner PN, patente de EE.UU. 6,372,763 de SmithKline Beecham.

Usos adicionalmente divulgados para el compuesto 1 incluyen procedimientos de inhibición del crecimiento de las células de cáncer, estimulación de la formación de hueso mediante estimulación de los osteoblastos, tratamiento de enfermedades dermatológicas o trastornos tales como enfermedades cutáneas hiperproliferativas o inflamatorias y tratamiento del orgasmo femenino prematuro: Véanse las solicitudes de patente de EE.UU. 20040127573 (Telerman A y col.); 20040127573 (Stashenko P y Battaglino R); 20050013853 y 20040029860 (Gil-Ad I y Weizman A); y 20050054688 (May KE y Quinn P).

Las definiciones y descripciones de estas afecciones son conocidas para el médico experto y se delinean adicionalmente en, por ejemplo, las patentes y solicitudes de patentes anteriores y las referencias contenidas en

ellas. Véase también: Harrison's Principles of Internal Medicine 16th Edition, Kasper DL y col., Eds., 2004, McGraw-Hili Professional; and Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Kumar Vet. al. Eds., 2004" W.B. Saunders.

La combinación del compuesto 1 con agentes adicionales extiende o potencia su utilidad en el tratamiento o la prevención de depresión, hipertensión, trastorno de ansiedad generalizado, fobias, síndrome de estrés postraumático, trastorno de la personalidad de evitación, disfunción sexual, trastornos de alimentación (incluidos bulimia, anorexia nerviosa y alimentación compulsiva), obesidad, dependencias químicas, cefaleas en racimo, migrañas, dolor (incluido el dolor neuropático, nefropatía diabética, dolor postoperatorio, trastornos de dolor psicogénico y síndrome del dolor crónico), enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastornos de la memoria, enfermedades de Parkinson, trastornos endocrinos, vasoespasmo, ataxia cereberal, trastornos del tracto gastrointestinal, síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia urinaria (incluida la incontinencia por tensión), síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, hemicrania y cefalea paroxística crónica en un mamífero, trastornos de la respiración relacionados con el sueño, déficits cognitivos por envejecimiento, ictus, traumatismos cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad, agresión, estrés, trastornos de la regulación de la temperatura, enfermedad respiratoria, trastorno bipolar, psicosis, trastornos del sueño, manía (incluida la manía aguda), trastorno de la vejiga urinaria, trastorno genitourinario, tos, emesis, náuseas, trastornos psicóticos tales como paranoia y enfermedad maníaco-depresiva, trastornos de tic, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, cataratas, infarto de miocardio, fatiga prolongada, fatiga crónica, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, disforia, depresión posparto, fobia social, trastornos de alteración del comportamiento, trastornos de control de los impulsos, trastorno de la personalidad límite, trastornos de déficit de atención sin hiperactividad, síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por SIDA, espasmos musculares, convulsiones, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, daños neuronales por hipoglucemia, daños oculares y retinopatía, edema cerebral, discinesia tardía, déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injertos, trastornos afectivos, trastornos del estado de ánimo, agorafobia sin antecedentes de trastornos del pánico y trastornos de estés agudo. Estos agentes adicionales también son útiles para reducir los efectos secundarios del compuesto 1, reforzando o potenciando su actividad o incrementando la duración de su acción farmacológica. Las patentes de EE.UU. Nº 5,776,969 (James SP) de Eli Lilly; 5,877,171 (McLeod MN); 5,977,099 (Nickolson VJ) de Akzo Nobel; 5,962,514 y 6,169,098 (Evenden J y Thorberg S-O) de Astra; 5,958,429 (Wong DT) de Eli Lilly; 5,945,416 (Shannon HE y Womer DE) de Eli Lilly; 6,066,643 (Perry KW) de Eli Lilly; 5,817,665 y 6,034,091 (Dante LG) de Nagle JS; 5,990,159 (Meulemans ALG y col.,) de Janssen Pharmaceutica; 6,001,848 (Noble EP) de The Regents of the University of California; 6,011,054 (Oxenkrug GF y Requintina PJ) de St. Elizabeth's Medical Center of Boston; 6,080,736 (Lyry DW y Klein DF) de Janus Pharmaceuticals; 6,162,805 (Hefti FF) de Merck Sharp & Dohme; 6,136,861 (Chenard BL) de Pfizer, 6,147,072 (BymasterFP et. al.) de Eli Lilly; 6,218,395 (Swartz CM); 6,169,105 (Wong DT y Oguiza JI) de Eli Lilly; 6,191,133 (Coppen AJ) de Scarista; 6,239,126 y 6,242,448 (Kelly MG y col.) de American Home Products; 6,372,919 (Lippa AS y Epstein JW) de DOV; 6,369,051 (Jenkins SN) de American Home Products; 6,358,944 (Lederman S y col.) de Vela Pharmaceuticals; 6,121,259; 6,174,882; 6,348,455; 6,352,984; y 6,468,997 (Yelle WE) de Sepracor; 6,403,597 (Wilson LF y col.) de Vivus; 6,395,788 y 6,541,523 (Iglehart IW III) de Vela Pharmaceuticals; 6,127,385 y 6,395,752 (Midha KK y col.) de Pharmaquest Limited; 6,380,200 (Mylari BL) de Pfizer; 6,387,956 (Shapira NA et al.) de University of Cincinnati; 6,444,665 (Helton DR y col.) de Eli Lilly; 6,541,478 (O'Malley S y col.) de Yale University; 6,541,043 (Lang PC) de DexGen Pharmaceuticals; 6,562,813 (Howard HR) de Pfizer; 6,579,899 (Wurtman JJ y Wurtman RJ) de Massachusetts Institute of Technology; 6,627,653 (Plata-Salaman CR et. al.) de Ortho-McNeil; 6,649,614 (Carlson EJ y Rupniak NM) de Merck Sharp & Dohme; 6,667,329 (Maj J) de Boehringer Ingelheim; 6,727,242 (Radulovacki M y Carley DW) de The Board of Trustees of the University of Illinois; 6,656,951; 6,780,860; 6,815,448; 6,821,981; y 6,861,427 (Stack; Gary P y col.) de Wyeth; 6,878,732 (Wrobleski ML) de Schering Corporation; y 6,894,053 (Childers WE y col.) de Wyeth.

También se divulgan combinaciones adicionales del compuesto 1 con otros agentes que amplían o potencian su utilidad en el tratamiento o prevención del autismo, discinesia, trastorno distímico, obesidad por causas genéticas o ambientales, enfermedad del ovario poliquístico, craniofaringeoma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner; secreción o producción de citoquinas proinflamatorias, jet lag, insomnio, hipersomnio, enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas, acontecimientos vasooclusivos, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, diabetes, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de la alteración de la glucemia en ayunas, glomeruloesclerosis, síndrome del cromosoma X, cardiopatía coronaria, angina de pecho, restenosis vascular, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular o insuficiencia cardíaca congestiva; o incrementan el inicio de acción del compuesto 1. Solicitudes de patente de EE.UU. 20020032197, 20020002137, 20020086865, 20020077323, 20020103249, 20020094960, 20030109544, 20030092770, 20030144270, 20030158173, 20030139395, 20030055070, 20030139429, 20040044005, 20010014678, 20040044005, 20030235631, 20030027817, 20030229001, 20030212060, 20040132797, 20040204469, 20040204401, 20040171664, 20040229940, 20040229941, 20040229942, 20040229911, 20040224943, 20040229866, 20040224942, 20040220153, 20040229849, 20050069596, 20050059654, 20050014848, 20050026915, 20050026946, 20050143350, 20020035105, 20050143314, 20050137208, 20040010035, 20040013741, 20050136127, 20050119248, 20050119160, 20050085477, 20050085475, 20010003749, 20050409815, 20040248956, 20050014786, 20050009870, 20050054659,

20050143381, 20050080087, 20050070577, y 20050080084.

El compuesto 1 se ha caracterizado mediante estudios in vitro de unión a membranas corticales de rata, en las que se encontró que el compuesto 1 radiomarcado se unía a un sitio único saturable de alta afinidad. Véase, por ejemplo, Habert E y col., Eur. J. Pharmacol. 1985 118: 107..

El compuesto 1 también se ha caracterizado en una serie de sistemas de modelos animales. Por ejemplo, en modelos de depresión, obesidad y ansiedad, el tratamiento con el compuesto 1 produjo con precisión resultados que se correlacionan con los efectos clínicos humanos. Véase , por ejemplo, Akegawa Y y col., Methods Find Exp Clin Pharmacol 1999 21: 599; Lassen JB, patente de EE.UU. 4,745,122 de Ferrosan; y Hascoet M y col., Pharmacol. Biochem. Behav. 2000 65: 339.

En estudios clínicos con seres humanos se demostró que el compuesto 1 tenía buena tolerabilidad y eficacia estadística en pacientes que sufren depresión mayor, depresión menor y distimia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de estrés postraumático. El compuesto 1 es altamente eficaz, que demuestra, por ejemplo, efectos antidepresivos superiores a otros compuestos con el mismo mecanismo de acción en una serie de estudios de comparación directos. Véase, por ejemplo, la ficha técnica de la Food and Drug Administration de EE.UU. para solicitud de Nuevo fármaco (NDA) nº 020031, 020710 y 020936; Wagstaff AJ y col., Drugs 2002 62: 655; Katona C y Livingston G, J. Affect. Disord. 2002 69: 47.

Tras la administración oral a seres humanos, el compuesto 1 es bien absorbido, tras lo cual sufre un extenso metabolismo oxidativo y de fase II. Su vía metabólica principal procede mediante escisión oxidativa del anillo de benzodioxol para formar un metabolito de catecol. El posterior metabolismo de fase II implica principalmente mutilación, glucuronidación y sulfatación. Véase el Esquema I. Las determinaciones in vitro indican que estos metabolitos poseen < 2 % de la potencia del Compuesto 1 y, por tanto, no contribuyen farmacodinámicamente a su acción. Durante un periodo de 10 días posterior a la dosificación tras una dosis de 30 mg de solución oral del compuesto 1 radiomarcado en voluntarios sanos, se encontró que aproximadamente el 64 % del compuesto 1 se excretaba en la orina, comprendiendo el 2 % como compuesto parental y el 62 % como metabolitos. Aproximadamente el 36 % se excretaba en las heces, la mayoría como metabolitos y menos del 1 % como el compuesto parental durante este periodo. La FDA de EE.UU. aprobó la ficha para NDA nº 020031, aprobada el 12/01/2005.

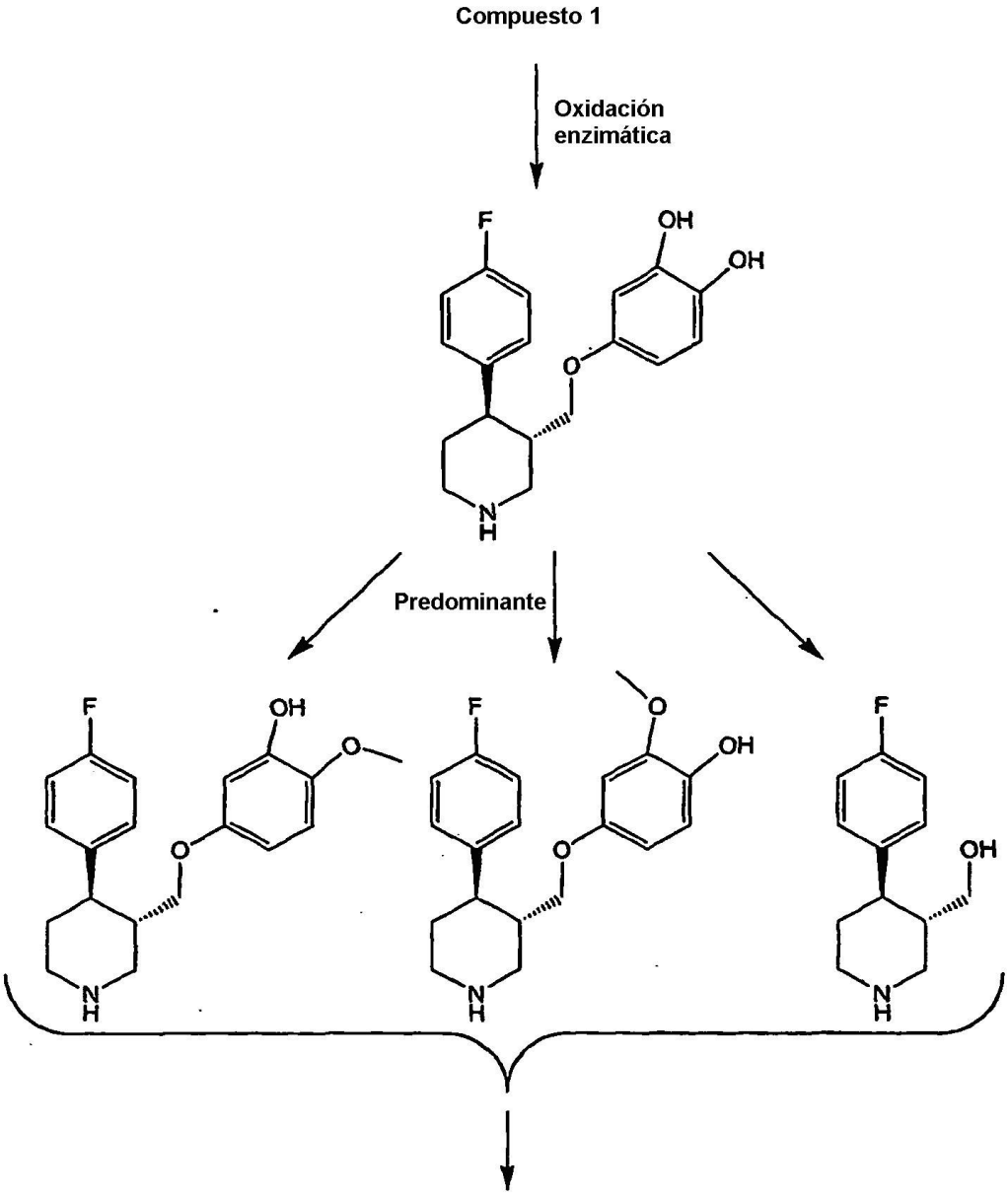
La escisión del anillo de benzodioxol se lleva a cabo en gran parte en el citocromo 2D6 (CYP2D6), que actúa como un oxidante de alta afinidad, pero de capacidad relativamente baja. El compuesto 1 también actúa como un inactivador de CYP2D6 muy potente basado en el mecanismo, posiblemente a través de la formación de un intermedio de carbeno durante la etapa de oxidación metabólica o mediante la formación de una ortoquinona y la posterior reacción con nucleófilos de sitio activo. Bertelsen KM y col., Drug Metab. Dispos. 2003 31: 289; Murray M, Curro Drug Metab. 2000 1: 67; Ortiz de Montellano y Correi MA en "Cytochrome P450 Structure, Mechanism and Biochemistry" (Ortiz de Montellano PR ed) pp 305-366, 1995 Plenum Press, New York; Wu y col., Biochem. Pharmacol. 199753: 1605; Bolton JL y col., 1994 Chem. Res. Toxicol. 7: 443.

Clínicamente, esta inactivación basada en el mecanismo se manifiesta de varios modos. Por ejemplo, el Compuesto 1 muestra una farmacocinética significativamente no lineal con dosis en el equilibrio varias veces los niveles esperados para una dosis única como resultado de la autoinhibición de su metabolismo. El compuesto 1 también produce una reducción altamente significativa y dependiente de dosis de la actividad de CYP2D6. El CYP2D6 comprende la principal vía metabólica para una serie de otros fármacos clínicamente importantes, incluidos, por ejemplo, agentes anticancerosos, otros antidepresivos y antipsicóticos; así como drogas tales como la muy utilizada "Éxtasis". La administración conjunta del Compuesto 1 con dichos agentes produce incrementos clínicamente significativos en sus niveles en sangre, que conduce al potencial de incrementar la toxicidad. Jeppesen U y col., Eur. J. Clin. Pharmacol. 199651: 73; La FDA de EE.UU. aprobó la ficha para NDA nº 020935, aprobada el 12/01/2005; Laugesen S y col., Clin Pharmacol Ther. 2005 77: 312; Jin Y y col., J. Natl. Cancer Inst. 2005 97: 30; Joos AAB y col., Pharmacopsychiat. 199730,266; Segura M y col., Clin Pharmacokinet. 200544: 649.

El compuesto 1 está sometido a una sustancial variación entre pacientes. Se ha demostrado que los pacientes que poseen niveles relativamente bajos y relativamente altos de actividad de CYP2D6 metabolizan el compuesto 1 a velocidades sustancialmente diferentes, lo que conduce a una semivida aproximadamente 3 veces mayor en una cohorte europea de malos metabolizadores (MM) con una baja eficiencia oxidativa mediada por CYP2D6 frente a los metabolizadores buenos (MB) con mayor actividad de CYP2D6; Sindrup SH y col., Clin. Pharmacol. 199251: 278. Incluso cuando se mide en el equilibrio, momento en el cual la variabilidad es sustancialmente menor que con la dosis inicial, se observó una elevada variabilidad del compuesto 1 en una población de ensayo (aproximadamente el 30-70 % de coeficientes de variabilidad en las concentraciones plasmáticas máxima y mínima (Cmáx y Cmín) y la exposición global medida como el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (AUC_{∞})). Kaye CM y col., Acta Psychiatr. Scand. 80(Suppl. 350): 60.

CYP2D6 es la fuente de una variabilidad sustancial en la farmacocinética de una serie de fármacos debido a polimorfismos bien conocidos que tienen como resultado una actividad de CYP2D6 baja en un sustancial porcentaje

de la población, incluido aproximadamente el 2 % de asiáticos y el 7-8 % de los caucásicos (Wolf CR y Smith G, IARC Sci. Publ. 1999148: 209 (capítulo 18); Mura C y col., Br. J. Clin. Pharmacol. 199335: 161; Shimizu T y col., Drug Metab. Pharmacokinet. 2003 18: 48). Es un hecho notable que existen diferentes polimorfismos de CYP2D6 en las distintas razas y es posible exista una variabilidad mayor en otras poblaciones de pacientes con diferentes antecedentes farmacogenómicos. Shimada T y col., Pharmacogenetics 2001 11: 143.

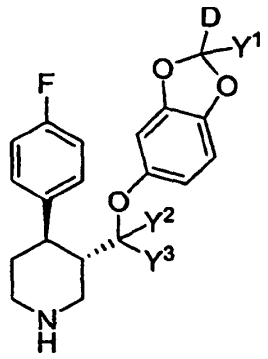


Esquema I

Por tanto, es deseable crear un compuesto que muestra las actividades beneficiosas del compuesto 1, pero con un impedimento metabólico por el CYP2D6 disminuido, extender adicionalmente su vida farmacológica efectiva en metabolizadores buenos, disminuir la variabilidad farmacocinética en la población y/o disminuir su potenciar de interacciones fármaco-fármaco.

Resumen de la invención

La presente invención resuelve los problemas indicados anteriormente proporcionando un compuesto aislado de la Fórmula I:



Fórmula I,

o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en la que:

D es deuterio;
cada Y se selecciona independientemente de deuterio o hidrógeno;
cada hidrógeno está opcionalmente sustituido de forma independiente con deuterio; y
cada carbono está opcionalmente sustituido de forma independiente con ^{13}C.

Un compuesto de Fórmula I reduce la eficiencia de la escisión del anillo de benzodioxol por C Y2D6 y disminuye de forma beneficiosa la velocidad de la inhibición de CYP2D6 basada en mecanismo respecto al compuesto 1. Esto disminuye de forma beneficiosa las velocidades de aclaramiento en comparación con el compuesto 1 y produce un correspondiente incremento de la semivida farmacocinética.

La menor inhibición de CYP2D6 es importante a la reducción de las interacciones farmacocinéticas entre el compuesto 1 y otros fármacos metabolizados por dicha enzima. Esto proporciona una mayor seguridad en comparación con el compuesto 1.

En concreto, esto produciría beneficios en el tratamiento de co-morbilidades y el uso de combinaciones de medicamentos, que es frecuente en pacientes que sufren depresión, ansiedad y otros trastornos psiquiátricos. Además, sería útil en pacientes que toman el compuesto 1 mientras están siendo tratados por diferentes profesionales sanitarios sin divulgar las demás medicaciones a cada uno de ellos. También sería beneficios en pacientes que están usando fármacos mientras están tomando el compuesto 1 sin el conocimiento de su medico.

La menor eficiencia del sustrato para CYP2D6 en la porción de metilenodioxi del anillo de benzodioxol demostrada por los compuestos de la presente invención proporcionará el beneficio adicional de reducir la variabilidad farmacocinética entre pacientes observada para el Compuesto 1.

Los compuestos de la presente invención que comprenden deuterio adicional para la sustitución del hidrógeno en el carbono de metilendioxi demuestran el beneficio añadido de reducir el metabolismo por otras enzimas del citocromo P450, Esto es importante para los metabolizadores malos del compuesto 1, en los que el principal patrón metabólico del compuesto 1 procede en gran medida mediante la escisión del anillo de benzodioxol, probablemente debido al ataque oxidativo por otra enzima del citocromo. Asimismo, una cantidad relativamente minoritaria de escisión del anillo (escisión completa del anillo de benzodioxol, formando 4-(4-fluorofenil)-3-hidroximetil-piperidina) observada en los metabolizadores normales, que podría ser el resultado de la oxidación del carbono de metileno unido al anillo piperidina, puede pasar a ser más predominante si el anillo de benzodioxol está estabilizado metabólicamente. Por tanto, los compuestos de la presente invención que están deuterados en el carbono también serán beneficiosos para la velocidad de aclaramiento del compuesto.

Los compuestos de la presente invención y las composiciones que los comprenden son útiles para tratar o disminuir la gravedad de trastornos caracterizados por una actividad neurológica dependiente de serotonina reducida. Aplicaciones preferidas para los compuestos de fórmula I incluyen procedimientos de uso en el tratamiento de la depresión, la ansiedad, el estrés, las fobias, el pánico, la disforia y otros trastornos psiquiátricos, y el dolor.

Los compuestos y las composiciones de la presente invención también son útiles como reactivos analíticos para determinar la concentración del compuesto 1 en solución. "Compuesto 1", como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto en el que todos los átomos de hidrógeno y todos los de carbono están presentes en sus porcentajes de abundancia isotópica natural. Se reconoce que alguna variación de la abundancia isotópica natural se produce en función del origen de los materiales químicos. La concentración de isótopos de carbono e hidrógeno estables y abundantes de forma natural, a pesar de esta variación, es pequeña e inmaterial con respecto al grado de sustitución isotópica estable de los compuestos de la presente invención. Véase, por ejemplo, Wada E y Hanba Y, Seikagaku 199466: 15; Ganes LZ y col., Compo Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol. 1998 119: 725.

En ciertos casos se sabe que la incorporación de deuterio en lugar de hidrógeno tiene efectos significativos sobre las actividades fisiológicas y farmacológicas del compuesto sustituido. Por ejemplo, las N-nitrosaminas sustituidas con

deuterio pueden mostrar una carcinogenicidad aumentada, disminuida o no modificada en función de donde en el compuesto el hidrógeno está sustituido con deuterio y de la identidad del compuesto en el que se realizan las sustituciones (Lijinsky W y col.,, Food Cosmet. Toxicol. 198220: 393; Lijinsky W y col., JCNI1982 69: 1127).

De un modo similar se conocen tanto los incrementos como las disminuciones de la mutagenicidad bacteriana de los aminoácidos aza sustituidos con deuterio, en función de la identidad del derivado de aminoácido y la posición de la sustitución ((Mangold JB y col., Mutation Res. 1994308: 33). Se conoce la hepatotoxicidad reducida de ciertos compuestos sustituidos con deuterio (Gordon WP y col., Drug Metab. Dispos.1987 15: 589; Thompson DC y col., Chem. BioI. Interact. 1996 101: 1). La sustitución con deuterio puede afectar a los olores del compuesto (Turin L, Chem. Senses 199621: 773) y a la unión a las proteínas del plasma (Echmann Ml y col., J. Pharm. Sci. 196251: 66; Cherrah Y. y col., Biomed. Environm. Mass Spectrom. 1987 14: 653; Cherrah Y. y col., Biochem. Pharmacol. 198837: 1311). Los cambios en la biodistribución y el aclaramiento de ciertos compuestos sustituidos con deuterio sugiere cambios en su reconocimiento por mecanismos de transporte activo (Zello GA y col., Metabolism 199443: 487; Gately SJ y col., J. Nucl. Med. 198627: 388; Wade D, Chem. BioI. Interact. 1999 117: 191).

En ciertos casos, pero no en todos, se sabe que la sustitución del hidrógeno con deuterio en sitios sujetos a metabolismo oxidativo mediante, por ejemplo, proteínas hemo tales como citocromo P450 y enzimas peroxidada, produce una reducción significativa de la velocidad del metabolismo debido al efecto del isótopo primario de romper el enlace de C-^{1}H frente a C-^{2}H (véase, por ejemplo, Guengerich FP y col., J. BioI. Chem. 2002 277: 33711; Kraus, JA y Guengerich, FP, J. BioI. Chem. 2005 280: 19496; Mitchell KH y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003 109: 3784; Nelson SD y Trager WF, Drug Metab. Dispos. 2003, 31: 1481; Hall IR y Hanzlik RP, J. BioI. Chem. 1990265: 12349; Okazaki O y Guengerich FP, J. BioI. Chem. 268, 1546; Iwamura S y col., J. Pharmacobio-Dyn. 1987 10: 229). Si la etapa de rotura del enlace C-H es limitante de la velocidad se puede observar un sustancial efecto del isótopo. Si otras etapas determinan la velocidad global de la reacción, el efecto del isótopo puede ser insustancial. En los casos en los que una etapa limitante de la velocidad de una reacción implica la rehibridación del carbono unido de sp2 a sp3, la sustitución con deuterio a menudo crea un efecto del isótopo negativo, acelerando la velocidad de la reacción. La introducción del deuterio en un compuesto en un sitio sujeto a oxidación enzimática no produce de forma predecible un cambio farmacocinético significativo. Véase, por ejemplo, Mamada K y col., Drug Metab. Dispos. 1986 14: 509; Streeter AJ y col., Arch. Toxicol. 199064: 109; Morgan DS y col., Int. Arch. Occup. Environ. Health 199365(1 Suppl.): S139.

Aunque la incorporación del deuterio en compuestos orgánicos específicos puede cambiar sus propiedades farmacológicas, la exposición general y la incorporación de deuterio es segura dentro de niveles potencialmente alcanzados mediante el uso de compuestos de la presente invención como medicamentos. Por ejemplo, el porcentaje en peso de hidrógeno en un mamífero (Aproximadamente el 9-10 %) y la abundancia natural del deuterio (aproximadamente el 0,015 %) indica, por ejemplo, que un adulto varón medio de EE.UU. normalmente contiene aproximadamente 1,2 gramos de deuterio (véase, por ejemplo, Harper VW y col., "Review of Physiological Chemistry" 16th Edition, 1977 lange Medical Publications; Ogden Cl y col., CDC Adv. Datos 2004 347: 1; www.cdc.gov/nchs/ data/ad/ad347.pdf).

Además, se ha efectuado la sustitución de hasta aproximadamente el 15 % del hidrógeno normal con deuterio y se ha mantenido durante un periodo de días a semanas en mamíferos, incluidos roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (Czajka DM y Finkel AJ, Ann. N.Y. Acad. Sci. 196084: 770; Thomson JF, Ann. N.Y. Acad. Sci 196084: 736; Czakja DM y col., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Concentraciones más altas de deuterio, normalmente en exceso del 20 %, pueden ser tóxicas en animales. No obstante, la sustitución aguda de hasta el 15 %- 23 % del hidrógeno en fluidos humanos con deuterio se encontró que no producía toxicidad (Blagojevic N y col., en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison WI pág.125-134.). Estos autores informan un protocolo clínico en su práctica que implica la administración oral de hasta 1 litro al día de agua deuterada (D_2O) durante hasta 5 días, seguido de administración intravenosa de 4 litros de agua deuterada antes de los procedimientos de radiación; esta agua deuterada se incorpora fácilmente en el cuerpo más allá del compartimento de fluidos, incluidos en glucosa y glucógeno, grasas y colesterol, y, por tanto, las paredes celulares (p. ej., véase Diabetes Metab. 199723: 251).

En un ser humano de 70 kg, el 15 % de la sustitución del hidrógeno en el compartimento de fluidos con deuterio corresponde a la incorporación de aproximadamente 1 kg de deuterio o el equivalente de aproximadamente 5 kg de agua deuterada. Estas cantidades son órdenes de magnitud más allá del nivel concebido de administración de cualquiera de los compuestos que contienen deuterio de la presente invención.

Los marcadores de deuterio incluidos como fármacos y dosis marcados con deuterio, en algunos casos repetidamente, de miles a decenas de miles de miligramos de agua deuterada, también se usan en seres humanos sanos de todas las edades, incluidos neonatos y mujeres embarazadas, sin un incidente notificado (p. ej., Pons G y Rey E, Pediatrics 1999 104: 633; Coward WA y col., lancet 1979 7: 13; Schwarcz HP, Control. Clin. Trials 19845 (4 Suppl): 573; Eckhardt Cl y col., Obes. Res. 2003 11: 1553; Rodewald lE y col., J. Pediatr. 1989 114: 885; Butte NF y col., Br. J. Nutr. 1991 65: 3; Maclennan AH y col., Am. J. Obstet. Gynecol. 1981 139: 948). Por tanto, está claro que cualquier deuterio liberado, por ejemplo durante el metabolismo de los compuestos de la presente invención, no supone un riesgo para la salud.

Los compuestos de la presente invención son sustratos menos eficaces para CYP2D6 que para el compuesto 1 y, por tanto, muestran una menor velocidad de metabolismo oxidativo y menor inactivación de CYP2D6 basada en el mecanismo. Esto reduce la extensión de interacciones fármaco-fármaco metabólicas observadas con el compuesto 1, reduciendo la necesidad ajustes de dosis de otros fármacos tomados por los pacientes tratados con estos agentes.

Las propiedades alteradas de los compuestos de la presente invención no destruirán su capacidad para unirse a un diana proteica. Esto es porque dicha unión depende principalmente de la unión no covalente entre la proteína y el inhibidor que puede estar afectado tanto positiva como negativamente por la sustitución isotópica, en función de la sustitución específica implicada, y cualquier efecto negativo que puede tener un átomo pesado de la presente invención sobre la unión no covalente muy optimizada entre compuestos de fórmula I y proteínas de captación de serotonina será relativamente menor. Los principales factores que contribuyen al reconocimiento no covalente de moléculas pequeñas por proteínas y a la fuerza de unión entre ellas incluyen: fuerzas de Van der Waals, puentes de hidrógeno, enlaces iónicos, reorganización molecular, energía de desolvatación de la molécula pequeña, interacciones hidrofóbicas y, en ciertos casos, energía de desplazamiento para ligandos unidos preexistentes. Véase, por ejemplo, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Décima edición, Hardman JG y Limbird LE, eds. McGraw-Hili, 2001 y The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, Silverman RB, 2004, Academic Press.

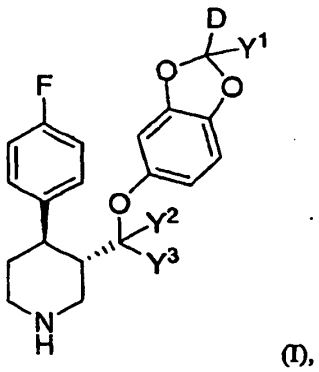
Los compuestos de la presente invención poseen una topología molecular que es muy similar al compuesto 1, ya que el intercambio del deuterio por hidrógeno no altera la forma molecular y el intercambio de ^{13}C por ^{12}C es conformacionalmente neutro (Holtzer ME y col., Biophys. J. 2001 80: 939). La sustitución con deuterio produce una ligera disminución del radio de Van der Waals (Wade D, Chem. BioI. Interact. 1999117: 191); pero el solicitante cree que dicha disminución no reducirá considerablemente la afinidad de unión entre la molécula y su receptor. Además, el tamaño ligeramente menor de los compuestos deuterados de la presente invención evita que se impliquen en nuevos choques estéricos indeseables con la proteína de unión respecto al compuesto 1.

Ni el deuterio ni los átomos de ^{13}C en los compuestos de la presente invención contribuyen significativamente a los puentes de hidrógeno ni a las interacciones iónicas con los receptores de proteínas. Esto es porque el principal puente de hidrógeno y las interacciones iónicas formadas por el compuesto 1 con las proteínas de captación de serotonina están mediados por los oxígenos, nitrógenos y los hidrógenos unidos a amina en el compuesto 1. Cualquier átomo de deuterio unido al nitrógeno de la amina se intercambiará rápidamente con la masa de protones del disolvente en condiciones fisiológicas. La reorganización proteica o el movimiento de las cadenas laterales serán idénticas entre un compuesto de la presente invención y el compuesto 1. La energía de desolvatación de un compuesto de la presente invención será equivalente a o menor que la del compuesto 1, lo que tiene como resultado una afinidad de unión neutra o aumentada por el receptor; Turowski M et. al., J. Am. Chem. Soc. 2003 125: 13836. La sustitución de ^{13}C en lugar de ^{12}C en los compuestos de la presente invención no tendrá ninguna variación práctica en la desolvatación.

Por tanto, un compuesto de la presente invención retiene de forma ventajosa una unión sustancial a las proteínas de captación de serotonina y es un inhibidor activo de la captación de serotonina.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto aislado de Fórmula I:



(I),

o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo, en la que:

D es deuterio;
cada Y (p. ej., Y^1, Y^2, Y^3) se selecciona independientemente de deuterio o hidrógeno;
cada hidrógeno está opcionalmente sustituido con deuterio; y
cada carbono está opcionalmente sustituido con ^{13}C.

De acuerdo con una realización preferida, Y^1 es deuterio.

De acuerdo con otra realización preferida, al menos uno de Y^2 e Y^3 es, de forma independiente, deuterio. Más preferentemente, tanto Y^2 como Y^3 son deuterio.

En otra realización preferida, cada uno de Y^1, Y^2 e Y^3 es deuterio.

En otra realización preferida más, cada átomo de hidrógeno sobre el anillo de fluorofenilo está sustituido con deuterio.

El término “compuesto”, como se usa en el presente documento, pretende incluir sales, profármacos y sales de profármacos de un compuesto de fórmula I. El término también incluye cualquier solvato, hidrato y polimorfo de cualquiera de los anteriores. La mención específica de “solvato”, “hidrato” o “polimorfo” en ciertos aspectos de la invención descritos en la presente solicitud no deberá interpretarse como una omisión deliberada de estas formas en otros aspectos de la invención, en los que el término “compuesto” se usa sin citar estas otras formas.

Una sal de un compuesto de la presente invención se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, tal como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, tal como un grupo funcional carboxilo. De acuerdo con otra realización preferida, el compuesto es una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, Overseas Publ.: Amsterdam, 1996; pp 351-385; Pitman, I. H. Medicinal Research Reviews 1981, 1, 189-214.

Como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable**"** se refiere a un componente que es, dentro del alcance del firme juicio médico, adecuado para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y de otros mamíferos sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, proporcional a una razonable proporción de beneficios/riesgos. Una “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto o un profármaco de un compuesto de la presente invención. Un “contraion farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor.

Los ácidos de uso habitual para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como bisulfuro de hidrógeno, ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos tales como ácido paratoluenosulfónico, salicílico, tartárico, bitartárico, ascórbico, maleico, besílico, fumárico, glucónico, glucurónico, fórmico, glutámico, metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, láctico, oxálico, para-bromofenilsulfónico, carbónico, succínico, cítrico, benzoico y acético, y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados. Por tanto, dichas sales farmacéuticamente aceptables incluyen sulfato, pirosulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, tereftalato, sulfonato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, β-hidroxibutirato, glicolato, maleato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y sales similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferidas incluyen las formadas con ácidos minerales tales como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico y especialmente las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido maleico.

Bases adecuadas para formar sales farmacéuticamente aceptables con grupos funcionales ácidos o profármacos de la presente invención incluyen, pero sin limitarse a ellos, hidróxidos de metales alcalinos tales como sodio, potasio y litio, hidróxidos de metales alcalino térreos tales como hidróxidos de calcio y magnesio, hidróxidos de otros metales, tales como aluminio y cinc, amoníaco y aminas orgánicas, tales como mono, di o trialquilaminas insustituidas o hidroxisustituidas; diciclohexilamina; tributilamina; piridina; N-metil-N-etilamina; dietilamina; trietilamina; mono, bis o tris-(2-hidroxialquilaminas inferiores), tales como mono, bis o tris-(2-hidroxietil)amina, 2-hidroxi-terc-butilamina o tris(hidroximetil)metilamina, N,N-dialquilo inferior-N-(hidroxi-alquilo inferior)aminas, tales como N,N-dimetil-N-(2-hidroxietil)amina o tri-(2-hidroxietil)amina, o N-metil-D-glucamina; y aminoácidos tales como arginina, lisina y similares.

Como se usa en el presente documento, el término “hidrato” significa un compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

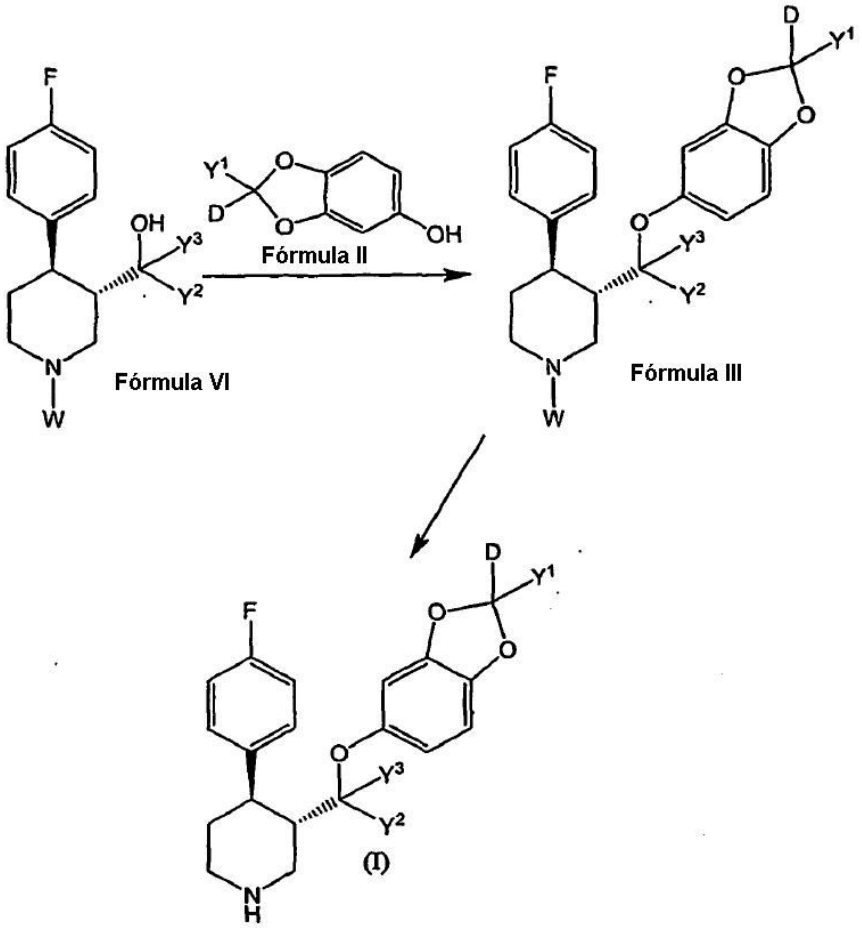
Como se usa en el presente documento, el término “solvato” significa un compuesto que además incluye una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente tal como agua, acetona, etanol, metanol, diclorometano, 2-propanol o similares, unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Como se usa en el presente documento, el término “polimorfo” significa formas cristalinas sólidas de un compuesto o complejo del mismo que se puede caracterizar por medios físicos tales como, por ejemplo, patrones de difracción de polvo en rayos X o espectroscopia de infrarrojos. Diferentes polimorfos del mismo compuesto pueden exhibir diferentes propiedades físicas, químicas y/o espectroscópicas. Diferentes propiedades físicas incluyen, entre otras, estabilidad (p. ej., al calor, la luz o la humedad), capacidad de compresión y densidad (importante en la formulación y la fabricación de productos), higroscopicidad, solubilidad y velocidades de disolución y solubilidad (que pueden

afectar a la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden ser debidos a cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencia, de modo que una forma de dosificación se decolora con más rapidez cuando está compuesta por un polimorfo que cuando está compuesta por otro polimorfo) o características mecánicas (p. ej., los comprimidos se desmenuzan durante el almacenamiento a medida que un polimorfo cinéticamente favorecido se convierte en un polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (p. ej., los comprimidos de un polimorfo son más susceptibles a la degradación a humedad alta). Las diferentes propiedades físicas de polimorfos pueden afectar a su procesamiento. Por ejemplo, un polimorfo podría tener mayor probabilidad de formar solvatos o podría ser más difícil filtrarlo o lavarlo para eliminar impurezas que otro debido a, por ejemplo, distribución por forma o por tamaño de partículas del mismo.

Los compuestos de la presente invención contienen uno o más átomos de carbono asimétricos. Como tal, un compuesto de la presente invención puede existir como estereoisómeros individuales (enantiómeros o diastereómeros), así como una mezcla de estereoisómeros. De acuerdo con esto, un compuesto de la presente invención incluirá no solo una mezcla estereoisomérica, sino también respectivos estereoisómeros individuales sustancialmente libres de otros estereoisómeros. La expresión “sustancialmente libre”, como se usa en el presente documento, significa que hay menos del 25 % de otros estereoisómeros, preferentemente menos del 10 % de otros estereoisómeros, más preferentemente menos del 5 % de otros estereoisómeros y lo más preferentemente menos del 2 % de otros estereoisómeros. Los procedimientos de obtención o síntesis de diastereómeros son bien conocidos en la técnica y se pueden aplicar como practicables a los compuestos finales o al material de partida o a los intermedios. Otras realizaciones son aquéllas en las que el compuesto es un compuesto aislado.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante técnicas bien conocidas. Los materiales de partida y ciertos intermedios usados en la síntesis de los compuestos de la presente invención están disponibles en fuentes comerciales o se pueden sintetizar usando reactivos y técnicas conocidas en la material, incluidos los esquemas de síntesis indicados en el presente documento. Véase, por ejemplo, Christensen JA y Squires RF, patente de EE.UU. 4,007,196, de Ferrosan; Ward N, patente de EE.UU. 6,172,233, de SmithKline Beecham; Liu LT y col., patente de EE.UU. 6,833,458 de Development Center for Biotechnology; Jacewicz VW y col., patente de EE.UU. 6,716,985 de SmithKline Beecham; Hoorn HJ y col., patente de EE.UU. 6,703,408 de Synthon BCT Technologies; Rossi R y col., patente de EE.UU. 6,583,287de Recordati; BrennanJP, patente de EE.UU. 6,326,496 de Knoll; Murthy KSK y Rey AW, patente de EE.UU. 5,962,689 de Brantford Chemicals; Adger BM y col., patente de EE.UU. 6,066,737 de Chirotech; Lawrie KWM et. al., J. Label. Compd. Radiopharm. 199333: 777; Willcocks K y col., J. Label. Compd. Radiopharm. 199333: 777; Zepp CM, patente de EE.UU. 5,258,517 de Sepracor; Czibula, L y col., Eur. J. Org. Chem. 2004 15: 3336; Hughes G y col., J. Am. Chem. Soc. 2003 125: 11253; Johnson TA y col., J. Am. Chem. Soc. 2001 123: 1004; y las solicitudes de patente de EE.UU. 20030004352, 20030220370, 20040073038, 20040073038, 20030018048, y 20040215020; documentos que se incorporan en el presente documento por referencia.



Esquema II

Un procedimiento conveniente para producir un compuesto de fórmula I se muestra gráficamente en el esquema II, en el que D representa deuterio, cada Y se selecciona de forma independiente de hidrógeno o deuterio y W es un grupo protector de nitrógeno. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen, entre otros, metilo, etilo, bencilo, bencilo sustituido, arilo; y carbamatos de alquileno C_{1-6} tales como carbamato de fenilo, carbamato de fenilo sustituido, carbamato de bencilo, carbamato de bencilo sustituido, carbamato de vinilo o carbamato de alilo. Grupos protectores de nitrógeno preferidos son metilo, etilbencilo, bencilo 4-sustituido, carbamato de terc-burilo, carbamato de bencilo, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de propilo, carbamato de vinilo y carbamato de alilo. Grupos W más preferidos incluyen metilo, etilo, bencilo, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de vinilo, carbamato de alilo, carbamato de fenilo, carbamato de bencilo y carbamato de terc-butilo. Sustituyentes de bencilo adecuados incluyen, por ejemplo, alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-O-, flúor, cloro y nitro. Cada compuesto de fórmula II, III y VI puede sustituirse además opcionalmente con deuterio en lugar de hidrógeno y ^{13}C en lugar de ^{12}C. En cada una de las fórmulas II y III, Y^1 es, preferentemente, deuterio.

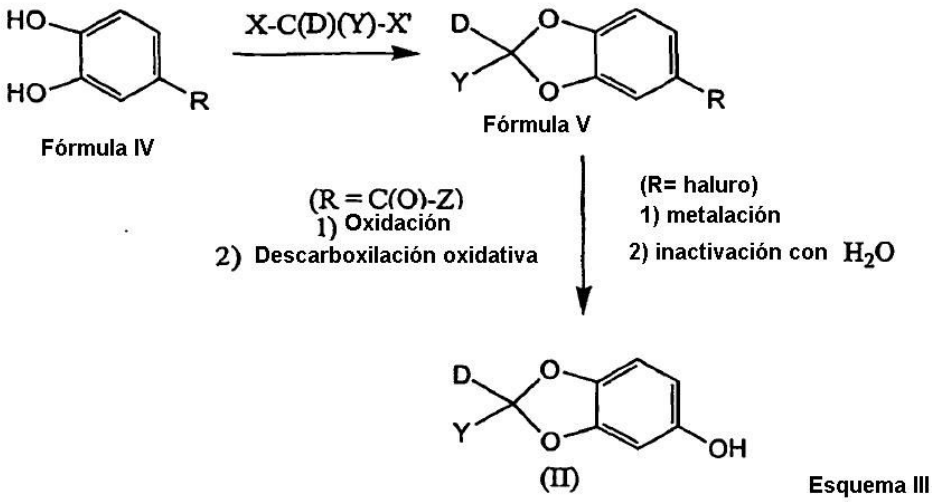
La reacción de compuestos de fórmula VI con compuestos de fórmula II se puede llevar a cabo en una única etapa, por ejemplo mediante la reacción de Mitsunobu (véase, por ejemplo, Mitsunobu O Synthesis 1981,1) usando una fosfina adecuada tal como trifenilfosfina o tributilfosfina, entre otros, y un azodicarboxilato tal como, por ejemplo, dietilazodicarboxilato, diisopropilazocarboxilato o dibencilazodicarboxilato. Como alternativa, el alcohol se puede convertir en un electrófilo desplazable, por ejemplo produciendo un éstersulfato o sustituyendo el oxígeno con un halógeno tal como cloro, bromo o yodo. Éster sulfatos adecuados incluyen, entre otros, tosilato, mesilato, brosilato, nosilato y triflato. Una vía preferida a los compuestos de fórmula III es la reacción de compuestos de fórmula VI, en la que W es metilo, con cloruro de tionilo, para dar el cloruro primario, y el desplazamiento con el compuesto de fórmula II en condiciones básicas usando una base de metal alcalino tal como sodio o potasio, por ejemplo en forma de metóxido sódico o epóxido sódico.

Los compuestos de fórmula III en la que W es metilo o etilo pueden estar N-desprotegidos mediante una secuencia de 2 etapas que implica, primero, un cloroformiato (p. ej., cloroformiato de fenilo, cloroformiato de metilo, cloroformiato de etilo o cloroformiato de vinilo, entre otros) para N-desalquilar simultáneamente el anillo de piperidina y formar el carbamato correspondiente en el cloroformiato usado. En el caso de cloroformiatos simples de alquilo o

arilo, el carbamato resultante se hidroliza después con una base fuerte, tal como KOH acuoso, para dar el compuesto de fórmula I. Los carbamatos de vinilo, producidos tras la reacción de compuestos de fórmula III con cloroformiato de vinilo, se pueden descomponer con ácido, tal como HCl, para dar el producto de fórmula I. Si W es bencilo o bencilo sustituido, el compuesto de fórmula III puede estar N-desprotegido mediante hidrogenación usando, por ejemplo, un catalizador de paladio tal como metal paladio o $Pd(OH)_2$ sobre carbono junto con gas hidrógeno o un donante de hidrógeno alternativo, tal como ácido fórmico o formiato amónico. Si W es carbamato de bencilo puede desprotegerse de un modo similar a un grupo bencilo o eliminar mediante acidolisis, usando, por ejemplo, bromuro de hidrógeno. Si W es carbamato de terc-butilo, el compuesto de fórmula III puede N-desprotegerse mediante tratamiento con ácido (p. ej., cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno, ácido trifluoroacético o ácido p-toluenosulfónico). El uso y eliminación de los grupos protectores de nitrógeno es bien conocido en la técnica y muchos procedimientos adicionales para proteger y desproteger el nitrógeno del anillo de piperidina serán evidentes para los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

Los compuestos de fórmula II se pueden sintetizar fácilmente mediante hidrólisis de ésteres formados mediante oxidación de 5-formilo o 5-ceto, 3-benzodioxoles, respectivamente; mediante intercambio metal-halógeno de un 5-halo, 2,3-benzodioxol, e inactivación con agua; o mediante descarboxilación oxidativa de los ácidos 5-benzodioxol. Véase, por ejemplo, Borzatta V y col., solicitud internacional de PCT WO 2004092106; Kuo L-H y col., solicitud de patente de EE.UU. 2002123655, Sinon Corporation Applicant; Pansegrau PD y Munson BP, patente de EE.UU. 5,840,997 de Dakota Gasification; y Zambrano JL y Dorta R, Synlett 2003 10: 1545. Los benzodioxoles deuterados precursores de fórmula V están disponibles fácilmente por medios conocidos en la técnica de la síntesis orgánica. Por ejemplo, la reacción de un reactivo de mutilación deuterado con un catecol adecuado de fórmula IV, tal como 3,4-dihidroxibromobenceno, 3,4-dihidroxibenzaldehído, 1-(3,4-dihidroxifenil)-oxo-alcanos, o 1-(3,4-dihidroxifenil)-oxo-arenos, tendrá como resultado el cierre del anillo en el correspondiente benzodioxol. Ejemplos de reactivos de metilenación deuterados adecuados incluyen, por ejemplo, formas mono y di-deuteradas de dihalometanos, tales como diclorometano, dibromometano, bromoclorometano o diyodometano. La síntesis de benzodioxoles de precursores de catecol (o-dihidroxifenilo) es bien conocida en la técnica y se describe, por ejemplo, en Cabedo y col., J. Med. Chem. 2001 44: 1794; Walz AJ y Sundberg RJ, J. Org. Chem. 2000 65: 8001; Orus L y col., J. Med. Chem. 2002 45: 4128; Chang J y col., Helv. Chim. Acta 2003 86: 2239; Moreau A y col., Tetrahedron 2004 60: 6169; y Panseri P y col., patente de EE.UU. 5,936,103 de Borregaard Italia. Cada una de las publicaciones mencionadas anteriormente se incorpora en el presente documento por referencia.

La patente de EE.UU. 5,936,103 proporciona un procedimiento eficaz que se puede adaptar al diclorodideuterometano disponible para producir compuestos preferidos de las fórmulas I y III, en las que Y es deuterio como se indica en el esquema III, más adelante.



Esquema III

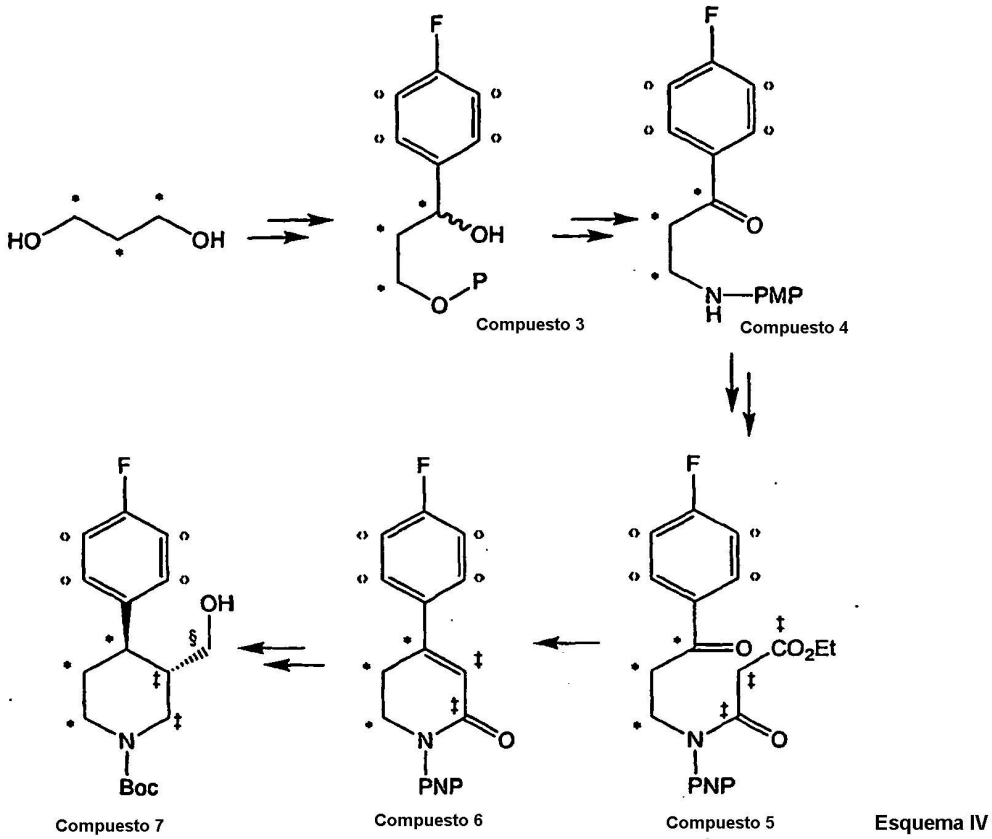
En el Esquema III, R representa un haluro tal como bromo, cloro o yodo; o un grupo oxo tal como formilo, metilcetona, etilcetona o fenilcetona; D es deuterio; Y es hidrógeno o deuterio; X y X' son, de forma independiente, haluro tal como bromo, cloro o yodo; y Z es hidrógeno, alquilo inferior tal como alquilo C_{1-4} o arilo, tal como fenilo o fenilo sustituido.

Otra sustitución con deuterio se puede conseguir en compuestos de fórmula II. Por ejemplo, la halogenación orto en el grupo hidroxilo, por ejemplo usando N-bromosuccinimida en un líquido iónico, seguido de O-protección (por ejemplo, con un grupo sililo tal como trietilsililo o terc-butildimetilsililo, entre otros), intercambio de halógeno-metal e inactivación con deuterio, tal como con D_2O, o, como alternativa, hidrogenación catalíticoa en gas deuterio, porduce el derivado 6-deuterobenzodioxol (Véase, por ejemplo, Yadav JS y col., Adv. Synth. Catal. 2004 346: 77; Kirefu T, y col., J. Label. Compd. Radiopharm. 2001 44: 329). A partir de 1,4-dibromo-2,3-dimetoxibenceno, intercambio de

halógeno-deuterio por medios similares proporciona 1,2-dimetoxi-3,6-dideuterobenceno (p.ej., véase Albrecht M, Synthesis 1996: 230). La escisión de los grupos metoxi, por ejemplo con tribromuro de boro, seguido de deuterometilenación como se ha descrito en lo que antecede, da 4,7-dideutero-1,3-benzodioxol sustituido con 2-deuterio, que se puede convertir en derivados 4,7-dideutero de fórmula II por medios conocidos (véase, por ejemplo, DePriest RN, patente de EE.UU. 4,940,801 de Ethyl Corporation; Feugeas C, Bull. Chim. Soc. Fr. 1964: 1982). Otros procedimientos de sustitución aromática adecuados para la incorporación de deuterio son conocidos para los expertos en la técnica de síntesis orgánica.

La sustitución isotópica en otros lugares de los compuestos de fórmula II también se puede conseguir por medios conocidos en la técnica. Por ejemplo, 1,3-propanodiol está disponible comercialmente en numerosas formas isotópicas, por ejemplo 1,3-propanodiol-^{13}C 3 (Sigma Aldrich (ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-propanodiol-2-^{13}C (Sigma Aldrich (ISOTEC), St. Louis, MO); 1,3-propanodiol-ds (isótopos C/D/N, Pointe-Claire, Quebec, Canadá); y 1,3-propano-2,2-d2-diol (isótopos C/D/N, Pointe-Claire, Quebec, Canadá). Este material de partida se convierte fácilmente en el compuesto conocido 4 como se muestra más adelante en el Esquema IV. Por ejemplo, la monodesprotección del diol y la monoprotección (p. ej., con un grupo terc-butildimetilsililo), seguido de oxidación del alcohol libre en un aldehído (p. ej., oxidación de Swen) y reacción con un fluorobenceno-4-metalado (p. ej., 4-bromofluorobenceno desprotonado con n-butil-litio) produce el compuesto intermedio 3.

Se puede llevar a cabo desprotección del alcohol secundario (p. ej., como un éter de tetrahidropirano, mediante reacción con dihidropirano), O-desprotecc6n del alcohol primario (p. ej., una fuente de flúor tal como KF en dimetilformamida si se usa protección con sililo), activación del alcohol primario resultante (p. ej.. como un cloro usando trifenilfosfina/tetracloruro de carbono) y reacción con p-anisidina, seguida por oxidación del alcohol secundario protegido en una cetona (p. ej., oxidación directa del éter de THP usando un agente oxidante ácido o eliminación hidrolítica del éter de THP seguido de oxidación) para producir el compuesto 4. la transformación del compuesto 4 en el compuesto 7 (equivalente a la fórmula VI en la que W es terc-butoxicarbonilo) se describe en Hughes G y col., J. Am. Chem. Soc. 2003 125: 11253. La reacción del compuesto 7 con los compuestos de fórmula II y la posterior N-desprotección para dar compuestos de fórmula I se puede conseguir de forma análoga a la secuencia mostrada en el esquema II, aunque, como se reconocerá, sin la necesidad de la transformación del grupo N-metilo en un carbamato, como se muestra en el esquema II.



Esquema IV

En el esquema IV, P representa un grupo protector de oxígeno adecuado conocido en la técnica de la síntesis orgánica. Los grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, alquileno , C_{1-4}, bencilo, oximetil-, C_{1-2} o tri-sililo, C_{1-6}. PMP representa 4-metoxifenilo. Boc representa t*erc*-butiloxicarbonilo. Diferentes posiciones moleculares se

marcan para indicar fuentes de potencial sustitución isotópica: "*" muestra la sustitución de ^{13}C que surge del 1,3-propanodiol marcado. Las posiciones 5 y 6 de piperidina pueden ser deuterio marcado también de 1,3-propanodiol. "<>" muestra la sustitución con deuterio de 4-bromo-fluorocencenoa marcado (p. ej., isótopos C/D/N). "‡" Indica marcadores de ^{13}C que surgen del malonato de dietilo marcado (p. ej., Aldrich); "§" indica marcadores ^{13}C o deuterio que surgen de, respectivamente, llevar a cabo la instalación del grupo hidroximetilo usando un grupo de acilación marcado con ^{13}C tal como carbonato de dimetilo-^{13}C (producido fácilmente a partir de fosgeno-^{13}C (p. ej., Isotec) y metanol) o mediante reducción del grupo éster resultante con un donante de "hidruro" deuterado adecuado tal como deuteroborano (véase, por ejemplo, Kinugawa Y y Kawashima E, Nucleic Acids Res. Suppl. 2002: 19; Turecek F y Hanus V, Org. Mass Spec. 1980 15: 8).

Se reconocerá que es factible cualquier etapa única o combinación de etapas de marcaje mostrados en el esquema IV. La secuencia de síntesis y los reactivos del esquema IV ilustran el potencial de una amplia incorporación de marcadores isotópicos estables en los compuestos de fórmula I por medios conocidos, pero no se pretende que limiten el alcance de la invención. Otros medios de introducir marcadores isotópicos en los compuestos de fórmula I serán evidentes para los expertos en química orgánica y diferentes enfoques de los compuestos de fórmula I permitirán o simplificarán el marcaje de diferentes átomos. Por tanto, la sustitución de carbonos e hidrógenos en los compuestos de la presente invención por ^{13}C y deuterio, respectivamente, entra dentro de los medios del experto en la materia de la síntesis orgánica.

No se pretende que los enfoques específicos y compuestos mostrados en lo que antecede sean limitantes. Procedimientos adicionales de sintetizar compuestos de fórmula I y sus precursores sintéticos, incluidos aquéllos dentro de las vías no mostradas explícitamente en los esquemas del presente documento, están dentro de los medios de los químicos expertos en la técnica. Además de las referencias sintéticas citadas en el presente documento, el experto puede determinar los esquemas y protocolos de reacción mediante el uso de software comercialmente disponible de base de datos en el que se pueden buscar estructuras, por ejemplo SciFinder® (división CAS de la American Chemical Society), STN® (división CAS de la American Chemical Society), CrossFire Beilstein® (Elsevier MDL), o motores de búsqueda por internet tales como Google® o bases de datos con palabras clave tales como la base de datos de la Oficina de Marcas y Patentes de EE.UU.

En la técnica se conocen procedimientos para optimizar las condiciones de reacción, minimizando en caso necesario los subproductos de competencia. La optimización de la reacción y el escalado pueden usar de forma ventajosa equipamiento de síntesis paralela de alta velocidad y microrreactores controlados por ordenador (p. ej., Design And Optimization in Organic Synthesis, 2ª Edición, Carlson R, Ed, 2005; Elsevier Science Ltd.; Jahnisch, K y col., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 200443: 406, y las referencias citadas en los mismos).

Los procedimientos sintéticos descritos en el presente documento pueden también incluir adicionalmente, antes o después de cualquiera de las etapas descritas en los Esquemas II o III, añadir o eliminar grupos protectores adecuados con el fin de permitir, en última instancia, la síntesis del compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento. Los procedimientos delineados en el presente documento contemplan convertir los compuestos de una fórmula en compuestos de otra fórmula. El procedimiento de conversión se refiere a una o más transformaciones químicas, que se pueden realizar *in situ* o con aislamiento de compuestos intermedios. Las transformaciones pueden incluir la reacción de los compuestos de partida o intermedios con reactivos adicionales usando técnicas y protocolos conocidos en la técnica, incluidos aquellos en las referencias citadas en el presente documento. Los intermedios se pueden usar con o sin purificación (p. ej., filtración, destilación, sublimación, cristalización,, triturado, extracción en fase sólida, cromatografía).

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un compuesto intermedio de fórmula II o de fórmula III, en el que cada átomo de hidrógeno y de carbono está sustituido opcionalmente con deuterio y ^{13}C , respectivamente.

Las combinaciones de sustituyentes y variables concebidas mediante la presente invención son únicamente aquéllos que tienen como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir la fabricación y que mantienen la integridad del compuesto durante un periodo de tiempo suficiente como para ser útil para los fines detallados en el presente documento (p. ej., formulación en productos terapéuticos, intermedios para usar en la producción de compuestos terapéuticos, compuestos intermedios aislables o almacenables, tratamiento de una enfermedad o afección respondedora a la neurotransmisión potenciada de serotonina.

El término "isotopólogo" se refiere a especies que difieren de un compuesto específico de la presente invención únicamente en la composición isotópica de sus moléculas o iones. Las expresiones "isotopólogo" e "isotopólogo de átomos más ligero", como se usa en el presente documento, hacen referencia a especies que difieren de un compuesto de la presente invención en que comprende uno o más átomos isotópicos ligeros ^{1}H o ^{12}C en las posiciones ocupadas por un deuterio o ^{13}C en el compuesto específico de la presente invención. Para los fines de la presente invención, no se hace referencia a ^{11}C como un isótopo ligero de carbono.

Un compuesto específico de la presente invención también se puede denominar "compuesto isotópico de átomo pesado" para distinguirlo de sus isotopólogos más ligeros cuando se debaten las mezclas de isotopólogos. Esto es porque un compuesto específico y todos sus isotopólogos más ligeros, a excepción del compuesto 1, son

compuestos de fórmula 1.

La terminología de nomenclatura química puede ser nombres químicos complejos y diferentes pueden aplicarse a menudo razonablemente a la misma estructura. Para evitar cualquier confusión, “Compuesto 1” hace referencia a la forma de base libre del agente inhibidor de recaptación de serotonina del fármaco aprobado por la FDA de EE.UU. en NDA Nº 020710 y 020936.

Se reconocerá que muchos átomos habituales en los sistemas biológicos existen de forma natural como mezclas de isótopos. Por tanto, el compuesto 1 comprende de forma inherente cantidades pequeñas de isotopólogos deuterados y/o que contienen ^{13}C. La presente invención distingue dichas formas que tienen cantidades minoritarias de dichos isotopólogos de su alcance en cuanto a que el término "compuesto", como se usa en la presente invención, se refiere a una composición de materia que es, predominantemente, un isotopólogo específico. Un compuesto, como se define en el presente documento, en realizaciones contiene menos del 10 %, preferentemente menos del 6 % y, más preferentemente, menos del 3 % de todos los demás isotopólogos, incluido el compuesto 1. En el presente documento se hace referencia a las composiciones de materia que pueden contener más del 10 % de todos los demás isotopólogos específicos combinados como mezclas y deben cumplir los parámetros que se exponen más adelante. Estos límites de la composición isotópica y todas las referencias a la composición isotópica en el presente documento se refieren únicamente a la forma activa en base libre del compuesto de fórmula I y no incluyen la composición isotópica de porciones hidrolizables de profármacos o de contrapones, algunos de los cuales, tales como cloro y bromo, existen de forma natural como mezclas que comprenden sustanciales porcentajes de múltiples isótopos.

La expresión “átomo pesado” se refiere a isótopos de mayor peso atómico que el isótopo natural predominante.

La expresión “átomo pesado estable” se refiere a átomos pesados no radioactivos.

Tanto "^{2}H" como "D" se refieren a deuterio.

“Estereoisómero” se refiere tanto a enantiómeros como diastereómeros.

“Nº” se refiere a números.

“PDE” se refiere a fosfodiesterasa específica de guanosina monofosfato cíclica.

“GMPc” se refiere a guanosina monofosfato cíclica.

“5'-GMP” se refiere a guanosina 5’-monofosfato cíclica.

“AMPc” se refiere a adenosina monofosfato cíclica.

“5'-AMP” se refiere a adenosina 5’-monofosfato cíclica.

"MM" se refiere a un mal metabolizador

"BM" se refiere a un buen metabolizador

"AIBN" se refiere a 2,2'-azo-bis(isobutironitrilo)

“Boc” se refiere a *terc*-butoxicarbonilo

“PMP” representa 4-metoxifenilo

"DHP" se refiere a dihidropirano

"THP" se refiere a tetrahidropirano

“THF” se refiere a tetrahidrofurano

“DMF” se refiere a N,N-dimetilformamida

“DMSO” se refiere a dimetilsulfóxido

“Alquileno” se refiere a un grupo alquilo lineal, ramificado o parcial o totalmente cíclico que puede contener uno o más grados de instauración en forma de dobles enlaces, o triples enlaces, cis, trans, o mixtos cis-trans

“Ac.” se refiere a acuoso

“h” se refiere a horas

“min” se refiere a minutos

“terc” se refiere a terciario

“salmuera” se refiere a cloruro sódico acuoso saturado

"EE.UU." se refiere a Estados Unidos de América

"FDA" se refiere a la Food and Drug Administration

"NDA" se refiere a Solicitud de Fármaco Nuevo

“AUC” se refiere al área bajo la curva de la concentración plasmática-tiempo

CYP3A4 se refiere a la isoforma 3A4 de la citocromo P450 oxidasa

"MC-4R" se refiere al receptor de la melanocortina-4 humana

“5-HT” se refiere a 5-hidroxitriptamina o serotonina

"NEP" se refiere a endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11)

“HMG-CoA” se refiere a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A

"ETA" se refiere a los receptores de endotelina de subtipo A

"ETB" se refiere a los receptores de endotelina de subtipo B

“SSRI” se refiere al inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

“PPAR” se refiere al receptor activado por el proliferador de peroxisomas

“Ed” se refiere a editor

La invención proporciona además composiciones que comprenden una mezcla de un compuesto de la presente invención y sus isotopólogos más ligeros. Estas mezclas se pueden producir, por ejemplo, simplemente como resultado de una ineficiencia de incorporación de un isótopo en una posición dada; intercambio intencionado o accidental de protones por deuterio, por ejemplo intercambio de la masa de disolvente por deuterio unido al heteroátomo; o mezclas intencionadas de compuestos puros.

En una realización, dichas mezclas comprenden al menos aproximadamente el 50 % del compuesto isotópico de átomo pesado (es decir, menos de aproximadamente el 50 % de isotopólogos más ligeros). Más preferible es una mezcla que comprende al menos 80 % del compuesto isotópico de átomo pesado. Más preferible es una mezcla que comprende el 90 % del compuesto isotópico de átomo pesado.

En una realización alternativa, la mezcla comprende un compuesto de fórmula I y sus isotopólogos más ligeros en proporciones relativas tal como al menos aproximadamente el 50 %, preferentemente al menos 80 %, más preferentemente al menos el 90 %, incluso más preferentemente al menos el 95 % y lo más preferentemente, al menos el 98 % de los compuestos en dicha mezcla comprenden un isótopo de átomo pesado en cada posición que contiene un isótopo de átomo pesado estable en el compuesto isotópico de átomo pesado. A continuación se ejemplifica esta definición. Un compuesto hipotético de la invención contiene deuterio en las posiciones Y^1, Y^2 e Y^3. En la tabla siguiente se exponen una mezcla que comprende este compuesto y todos sus potenciales isotopólogos más ligeros y la proporción relativa de cada uno.

Tabla 1.

	Y^1	Y^2	Y^3	Cantidad relativa
Compuesto	D	D	D	40 %
Isotopólogo 1	D	D	H	15 %
Isotopólogo 2	D	H	D	14 %
Isotopólogo 3	H	D	D	13 %
Isotopólogo 4	D	H	H	6 %
Isotopólogo 5	H	D	H	5 %
Isotopólogo 6	H	H	D	4 %

(continuación)

	Y1	Y2	Y3	Cantidad relativa
Isotopólogo 7	H	H	H	3 %
% de compuestos que comprenden un isótopo en la posición indicada	(40 % + 15 %+ 14 % + 6 %) = 75 %	(40 % + 15 % + 13 % + 5 %) =73 %	(40 %+14 % + 13 % +4 %) = 72 %	

En la tabla se puede ver que el compuesto más los isotopólogos más ligeros 1, 2 y 4 comprenden el isótopo deuterio en la posición Y^1. Estos compuestos están presentes en la mezcla en cantidades relevantes del 40 %, 15 %, 14 % y 6 %. Por tanto, el 75 % de la mezcla comprende el isótopo en Y^1 que está presente en el compuesto. El compuesto más los isotopólogos más ligeros 1, 3 y 5 comprenden el isótopo de deuterio en la posición Y^2. Estos compuestos están presentes en la mezcla en cantidades relevantes del 40 %, 15 %, 13 % y 5 %. Por tanto, el 73 % de la mezcla comprende el isótopo en Y^2 que está presente en el compuesto. El compuesto más los isotopólogos más ligeros 2, 3 y 6 comprenden el isótopo deuterio en la posición Y^3. Estos compuestos están presentes en la mezcla en cantidades relevantes del 40 %, 14 %, 13 % y 4 %. Por tanto, el 71 % de la mezcla comprende el isótopo en Y^3 que está presente en el compuesto. De acuerdo con esto, esta mezcla comprende un compuesto y sus isotopólogos más ligeros en proporciones relativas de modo que el 71 % de los compuestos en dicha mezcla comprende un isótopo en cada posición que contiene un isótopo de átomo pesado estable en el compuesto isotópico completo.

La invención también proporciona composiciones que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las fórmulas I, II o III, o una sal del mismo; o un solvato, hidrato o polimorfo del mismo, si procede; un vehículo aceptable. El(los) vehículo(s) deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación.

En una realización preferida, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un solvato, hidrato o polimorfo de cualquiera de los anteriores y un vehículo farmacéuticamente aceptable, en la que dicha composición se formula para uso farmacéutico ("una composición farmacéutica"). Un “vehículo farmacéuticamente aceptable" es un vehículo que es compatible con los otros ingredientes de la composición y no son dañinos para el receptor del mismo en cantidades normalmente usadas en los medicamentos.

Los vehículos, adyuvantes y trasportadores farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen, entre otros, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tampón, tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de disodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana.

Las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal o parenteral (incluidas subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). En ciertas realizaciones, el compuesto de las fórmulas del presente documento se administra por vía transdérmica (p. ej., usando un parche transdérmico o técnicas iontoforéticas). Otras formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de monodosis, por ejemplo comprimidos y cápsulas de liberación sostenida, y en liposomas, y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Véase, por ejemplo, Remington’s Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (17th ed. 1985).

Dichos procedimientos preparativos incluyen la etapa de llevar el ingrediente activo en asociación con la molécula que se va a administrar, ingredientes tales como el vehículo que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo en contacto de forma uniforme y estrecha los ingredientes activos con vehículos de líquidos, liposomas o vehículos sólidos finamente divididos o con ambos y, después, en caso necesario, dando forma al producto.

En ciertas realizaciones preferidas, el compuesto se administra por vía oral. Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, en los que cada uno contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en forma de polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o en forma de una emulsión líquida de aceite en agua, o una emulsión líquida de agua en aceite o envasadas en liposomas y como un bolo etc. Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser útiles para contener dichas suspensiones, que pueden aumentar de forma beneficiosa la velocidad de absorción del compuesto.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada del ingrediente activo en forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, mezclarse opcionalmente con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente de superficie activa o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en los mismos. Los procedimientos de formulación de dichas composiciones de liberación lenta o controlada de ingredientes farmacéuticamente activas, tales como los del presente documento y otros compuestos conocidos en la técnica, se conocen en la técnica y se describen en varias patentes de EE.UU. emitidas, algunas de las cuales incluyen, entre otras, las patentes de EE.UU. nº 4.369.172 y 4.842.866; 5,807,574; y las referencias citadas en las mismas. Los recubrimientos se pueden usar para liberar compuestos en el intestino (véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,548,084, 6,638,534, 5,217,720, y 6,569,457, 6,461,631, 6,528,080, 6,800,663, y las referencias citadas en las mismas) o pueden ser no erosionantes y estar diseñados para permitir la liberación de un agente activo mediante extrusión (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. nº 6,706,283). Cada una de estas patentes se incorpora en el presente documento por referencia.

En el caso de los comprimidos para uso oral, los transportadores que normalmente se usan incluyen lactosa y almidón de maíz. Agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden de forma habitual. Para la administración oral en una forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se administran suspensiones acuosas por vía oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes y/o colorantes. Los tensioactivos, tales como laurilsulfato sódico, pueden ser útiles para potenciar la disolución y la absorción.

Las composiciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas que comprenden los ingredientes en forma aromatizada, normalmente sacarosa o goma arábiga o de tragacanto; y pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga.

Las composiciones adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacterioestáticos y solutos, que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor que se pretenda; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado de secado por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables inmediatas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos extemporáneas.

Dichas soluciones para inyección pueden estar en forma de, por ejemplo, una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear están manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo blando, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites naturales farmacéuticamente aceptables tales como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas pueden también contener un diluyente de alcohol de cadena larga o dispersante, tal como Ph. Helv o un alcohol similar.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estas composiciones se pueden preparar mezclando un compuesto de fórmula I con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar los componentes activos. Dichos materiales incluyen, entre otros, manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.

La administración tópica de las composiciones farmacéuticas de la presente invención es especialmente útil cuando el tratamiento deseado implica áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica. Para la aplicación tópica a la piel, la composición farmacéutica debe formularse con un ungüento adecuado que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en un transportador. Los transportadores para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros, aceite mineral, petróleo líquido, petróleo blanco, propilenglicol, compuesto de polioxietileno polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contiene el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo. Los transportadores adecuados incluyen, entre otros, aceite mineral, monoestearato de sorbitano, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol estearílico, 2-octildeodecanol, alcohol

bencílico y agua. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden aplicar tópicamente en el tracto intestinal inferior mediante formulación en supositorios rectales o en una formulación de enema adecuada. En la presente invención también se incluyen los parches tópicos transdérmicos y administración iontoforética.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse mediante aerosol o inhalación nasales. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión conocidos en la técnica. Se sabe que dicha administración es eficaz con los fármacos para la disfunción eréctil: Rabinowitz JD y Zaffaroni AC, patente de EE.UU. 6,803,031, asignada a Alexza Molecular Delivery Corporation.

La aplicación de las terapéuticas al sujeto puede ser local, de modo que se administra en el lugar de interés. Se pueden usar varias técnicas para proporcionar las composiciones farmacéuticas en el lugar de interés, tales como inyección, uso de catéteres, trócares, proyectiles, gel pluronic, endoprótesis, polímeros de liberación sostenida del fármaco u otro dispositivo que proporciona acceso interno.

Por tanto, de acuerdo con otra realización se puede incorporar un compuesto de fórmula I en una composición farmacéutica para recubrir un dispositivo médico implantable, tal como prótesis, válvulas artificiales, injertos vasculares, endoprótesis o catéteres. Recubrimientos adecuados y la preparación general de dispositivos implantables revestidos se describen en las patentes de EE.UU. 6,099,562; 5,886,026; and 5,304,121. Los revestimientos son, normalmente, materiales poliméricos biocompatibles tales como polímero de hidrogel, polimetildisiloxano, policaprolactona, polietilenglicol, ácido poliláctico, acetato de etilenvinilo y mezclas de los mismos. Los revestimientos se cubren además opcionalmente mediante una cubierta adecuada de fluorosilicona, polisacáridos, polietilenglicol, fosfolípidos o combinaciones de los mismos para conferir características de liberación controlada en la composición. Los revestimientos de dispositivos invasivos se deben incluir dentro de la definición de vehículo, adyuvante o transportador farmacéuticamente aceptable, como estos términos se usan en el presente documento.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de revestimiento de un dispositivo médico implantable que comprenden la etapa de poner en contacto dicho dispositivo con la composición de revestimiento descrita con anterioridad. Será obvio para los expertos en la técnica que el revestimiento del dispositivo se producirá antes de la implantación en un mamífero.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de impregnar o cargar un dispositivo de liberación de fármaco implantable que comprende la etapa de poner en contacto dicho dispositivo de liberación de fármaco con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de la presente invención. Los dispositivos de liberación de fármaco implantables incluyen, entre otros, cápsulas o bolas de polímero biodegradable, cápsulas de polímero difundibles y obleas de polímero biodegradable.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo médico implantable revestido con un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de la presente invención, de modo que dicho compuesto es terapéuticamente activo.

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un dispositivo de liberación de fármaco implantable impregnado con o que contiene un compuesto de fórmula I o una composición farmacéutica de la presente invención, de modo que dicho compuesto se libera desde dicho dispositivo y es terapéuticamente activo.

Cuando un órgano o tejido es accesible por su extracción del paciente, dicho órgano o tejido se pueden lavar en un medio que contiene una composición farmacéutica de la presente invención, el órgano se puede pintar con una composición farmacéutica de la presente invención o una composición farmacéutica de la presente invención se puede aplicar de cualquier otra forma conveniente.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I en combinación con una cantidad eficaz de uno o más segundos agentes terapéuticos útiles para tratar o prevenir una afección seleccionada de depresión, hipertensión, trastorno de ansiedad generalizado, fobias, síndrome de estrés postraumático, trastorno de la personalidad de evitación, disfunción sexual, trastornos de alimentación (incluidos bulimia, anorexia nerviosa y alimentación compulsiva), obesidad, dependencias químicas, cefaleas en racimo, migrañas, dolor (incluido el dolor neuropático, nefropatía diabética, dolor postoperatorio, trastornos de dolor psicogénico y síndrome del dolor crónico), enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastornos de la memoria, enfermedades de Parkinson, trastornos endocrinos, vasoespasmo, ataxia cereberal, trastornos del tracto gastrointestinal, síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia urinaria (incluida la incontinencia por tensión), síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, hemicrania y cefalea paroxística crónica en un mamífero, trastornos de la respiración relacionados con el sueño, déficits cognitivos por envejecimiento, ictus, traumatismos cerebrales, enfermedades

neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad, agresión, estrés, trastornos de la regulación de la temperatura, enfermedad respiratoria, trastorno bipolar, psicosis, trastornos del sueño, manía (incluida la manía aguda), trastorno de la vejiga urinaria, trastorno genitourinario, tos, emesis, náuseas, trastornos psicóticos tales como paranoia y enfermedad maníaco-depresiva, trastornos de tic, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, cataratas, infarto de miocardio, fatiga prolongada, fatiga crónica, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, disforia, depresión posparto, fobia social, trastornos de alteración del comportamiento, trastornos de control de los impulsos, trastorno de la personalidad límite, trastornos de déficit de atención sin hiperactividad, síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por SIDA, espasmos musculares, convulsiones, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, daños neuronales por hipoglucemia, daños oculares y retinopatía, edema cerebral, discinesia tardía, déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injertos, trastornos afectivos, trastornos del estado de ánimo, agorafobia sin antecedentes de trastornos del pánico y trastornos de estés agudo, autismo, discinesia, trastorno distímico, obesidad por causas genéticas o ambientales, enfermedad del ovario poliquístico, craneofaringeoma, síndrome de Prader-Willo, síndrome de Frolich, diabetes de tipo II, deficiencia de la hormona de crecimiento y síndrome de Turner, secreción o producción excesiva o indeseada de citoquinas proinflamatorias, jet lag, insomnio, hipersomnio, enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquieras, acontecimientos vasooclusivos, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemia, hipertrigliceridemia, diabetes, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de la tolerancia alterada a la glucosa (IGT), afecciones de alteración de la glucemia en ayunas, glomeruloesclerosis, síndrome del cromosoma X, cardiopatía coronaria, angina de pecho, reestenosis vascular, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular o insuficiencia congestiva cardíaca y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Asimismo dentro del alcance de la presente invención están las composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un solvato, hidrato o polimorfo del mismo, en combinación con una cantidad eficaz de un segundo agente terapéutico útil para reducir los efectos secundarios del compuesto 1, para reforzar o potenciar la actividad del compuesto 1 o para incrementar la duración de la acción farmacológica del compuesto 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Agentes terapéuticas adicionales útiles en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, entre otros: Antagonista o ligando de 5-HT_{1A}; un antagonista del receptor NK1; un antagonista del receptor de serotonina; 2-amino-4,5,6,7-tetrahidro-6-propilamino-benzotiazol (pramipexol), el enantiómero (+)- o (-)-enantiómero del mismo, un agente anticonvulsivo de sulfamato; un precursor o profármaco de la serotonina o un intermedio en la biosíntesis de la serotonina; agonistas y antagonistas selectivos de uno o los dos receptores de 5-HT_{1A} y 5-$HT_{1D;}$ una composición que contiene dimetilaminoetanol (DMAE), ácidos grasos omega 3, betaína, proantocianidinas oligoméricas, ácido fólico, vitaminas C, E, 812, 86, 85 y beta-caroteno y minerales (calcio, magnesio, cinc y selenio); naltrexona; ciclobenzaprina, o metabolitos de los mismos; olanzapina; N-óxido-olanzapina; 2-hidroximetilolanzapina; un antipsicótico atípico; tramadol; un inhibidor de la aldosa reductasa o un profármaco del mismo; 1-treo-metilfenidato; un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo III, tipo IV, tipo III-tipo IV mixto, o un éster, amida, profármaco, metabolito activo o combinación de los mismos; un agente estrogénico sustituido con indol; (+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano; ácido fólico; metiltetrahidrofolato; WAY 100635; betaxolol; (R)-3-N,N-diciclobutilamino-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-5-carboxamida hidrógeno (2R,3R)-tartrato monohidrato; R-tofisopam; N-acetil-serotonina; un agonista dopaminérgico específico de DRD2; un antagonista del receptor 5HT_4; nalmefene; moxonidina; mirtazapina; cromo; un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2; un antagonista selectivo del receptor de 5HT_{2A}; un antagonista del receptor CB_1; un antagonista del receptos MCH-1 R; una pirimidopirimidina tetrasustituida; un ligando selectivo del receptor dopaminérgico D_4; trimebutina, fedotozina y mezclas de los mismos; un agonista parcial del receptor de NMDA; un antagonista del receptor de NMDA; un inhibidor de la colinesterasa; un inhibidor de GSK-3; un ligando alfa-2-delta o un profármaco del mismo; un extracto de kava; un inhibidor de la recaptación de norepinefrina, un corticosteroide; un inmunosupresor no esteroideo dependiente de inmunofilina; N-desmetilclozapina; una (R)-2,3-benzodiazepina como se divulga en la solicitud de patente de EE.UU. 20040224943; un inhibidor selectivo de la óxido nítrico sintasa neuronal; modafinilo; un antagonista selectivo de oxitocina; un antagonista del receptor de nicotina; un antagonista del receptor de adenosina A2a; un antagonista del receptor 5-HT_{2C}; un potenciador del receptor de AMPA; un agonista parcial de nicotina; irindalona; un ligando del receptor delta opioide; un secretagogo de la hormona de crecimiento; una p-cloro-N-(2-morfolinoetil)-benzamida y sus metabolitos; una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de dichos agentes terapéuticos adicionales; o combinaciones de dos o más de los anteriores.

Ejemplos de antagonistas y ligandos de 5-HT_{1A} incluyen, entre otros, alprenolol, WAY 100135, WAY 100635, espiperona, pindolol, (S)-UH-301, penbutolol, propranolol, tertatolol; (R)-5-carbamoil-8-fluoro-3-N,N-disustituida-amino-3,4-dihidro-2H-1-benzopirano; y los divulgados en las patentes de EE.UU. 5,776,969; 5,958,429; 6,136,861; 6,656,951; 6,780,860; 6,815,448; 6,821,981; 6,861,427; 6,894,053; y la solicitud de patente de EE.UU. 20050085475.

Ejemplos de antagonistas del receptor NK1 incluyen, entre otros, los divulgados en las patentes de EE.UU. 6,162,805; 6,878,732; la solicitud de patente de EE.UU. 20050137208; así como agentes que atraviesan el SNC capaces de inhibir el golpeteo del pie inducido por agonistas del receptor de NK-1 en el gerbo o atenuar las vocalizaciones inducidas por separación de cachorros de cobaya.

Ejemplos de agentes anticonvulsivos de sulfamato incluyen, entre otros, topiramato y los divulgados en la patente de EE.UU. 5,384,327. y en las referencias de la misma.

Ejemplos de precursores o profármacos de serotonina e intermedios en la biosíntesis de serotonina incluyen, entre otros, L-triptófano, L-5-hidroxitriptófano, N-benciloxicarbonil-5-benciloxicarboniloxi-L-triptofil-L-aspartato, N-benciloxicarbonil-5-hidroxi-L-triptofanilaspartato de dibencilo, ácido 5-Hidroxi-L-triptofil-L-aspártico trihidrato, N-benciloxicarbonil-5-hidroxi-L-triptofil-L-glutamato de dietilo, 5-hidroxi-L-triptofil-L-glutamato clorhidrato de dietilo, L-benciloxicarbonil-5-hidroxitriptofil-L-glutamato de dibencilo, ácido 5-hidroxi-L-triptofil-L-glutámico, pentaclorofenil éster de N-benciloxicarbonil-5-hidroxi-L-triptófano, éster metílico de N-benciloxi-carbonil-5-hidroxi-L-triptofil-L-tirosina, N-Acetil-5-hidroxi-L-triptófano, éster metílico de N-acetil-5-hidroxi-L-triptofil-L-tirosina, éster metílico de n-acetil-5-hidroxi-L-triptofil-5-hidroxi-L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptofil-L-alanina hidrato, 5-hidroxi-L-triptófano-L-valina, 5-hidroxi-L-triptofil-L-Ieucina, 5-hidroxi-L-triptofil-L-prolina, 5-hidroxi-L-triptofil-L-fenilalanina, 5-hidroxi-L-triptofil-5-hidroxi-L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptofil-L-triptófano, 1-5-hidroxitriptofil-L-serina, 5-hidroxi-L-triptofil-L-arginina, 5-hidroxi-L-triptofilglicina, ácido 5-hidroxi 1-triptofil-gamma-aminobutírico, 5-hidroxi-L-triptofanamida hidrato, éster metílico de 5-hidroxi-L-triptofil-L-histidina, éster bencílico de L-5-hidroxitriptófano, éster bencílico de N-benciloxicarbonil-5-hidroxi-L-trIptofil-5-hidroxi-L-triptófano, 5-Hidroxi-L-triptofil-5-hidroxi-L-triptófano hemihidrato, 5-hidroxitriptófano inosinato, sal de teofilina de (DL) 5-hidroxItriptófano y combinaciones de los mismos.

Ejemplos de agentes antipsicóticos atípicos incluyen, entre otros, risperidona, clozapina, seroquel, sertindol, ziprasidona, zotepina, olanzapina, iloperidona, Org 5222, melperona, amperozida, SM-9018, JL-13, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de inhibidores de la aldosa reductasa incluyen, entre otros, fidarestat, epalrestat, minalrestat, SPR-210, y zenarestat o zopolrestat, o un profármaco de los mismos.

Ejemplos de agonistas y antagonistas selectivos de uno o ambos de los receptores 5-HT_{1A} and 5-HTm incluyen, entre otros, los divulgados en la patente de EE.UU. 6,562,813.

Ejemplos de los inhibidores de fosfodiesterasa de tipo III incluyen, entre otros, bipiridinas tales como amrinona, milrinona y olprinona; anagrelida, bemoradan, ibudilast, isomazol, lixazinona, motapizona, olprinona, ftalazinol, pimobendan, quazinona, siguazodan y trequinsina.

Ejemplos de bloqueantes de los canales de calcio incluyen, entre otros, amlodipina, diltiazem, felodipina, isradipina, nicardipina, nifedipina y verapamilo.

Ejemplos de los inhibidores mixtos de fosfodiesterasa de tipo III-tipo IV incluyen, entre otros, anagrelida, bemoradan, ibudilast, isomazol, lixazinona, motapizona, olprinona, ftalazinol, pimobendan, quazinona, siguazodan y trequinsina.

Ejemplos de los inhibidores de fosfodiesterasa de tipo IV incluyen, entre otros, pirrolidinonas, en particular rolipram; quinazolinedionas, derivados de xantina, feniletilpiridinas, tetrahidropirimidonas, derivados de diazepina, carbamatos de oxima, naftiridinonas, benzofuranos, derivados de naftaleno, derivados de purina, imidazolidinonas, ciclohexano ácidos carboxílicos, benzamidas, piridopiridazinonas, benzotiofenos, etazolato, S-(+)-glaucina, compuestos sustituidos con fenilo y compuestos sustituidos con bifenilo como se divulga adicionalmente en la patente de EE.UU. 6,403,597

Ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa de tipo V incluyen, entre otros, sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo, zaprinast, dipiridamol, 3-isobutil-8-(6-metoxi-isoquinolin-4-ilmetil)-1-metil-3,7-dihidro-purina-2,6-diona; y los divulgados en las solicitudes de patente de EE.UU. 20030055070; 20040044005; 20030139429

Ejemplos de agentes estrogénicos sustituidos co indol incluyen, entre otros, los divulgados en la patente de EE.UU. 6.369.051. y en las referencias de la misma.

Un ejemplo de un agonista dopaminérgico específico de DRD2 incluye, entre otros, bromocriptina.

Ejemplos de antagonistas del receptor de $5HT_4$ incluyen, entre otros, A-85380, SB 204070, SB 207226, SB 207058, SB 207710, SB 205800, SB 203186, SDZ 205557, N 3389, FK 1052, SC 56184, SC 53606, DAU 6285, GR 125487, GR 113808, RS 23597, RS 39604, LY-353433 y R 50595.

Ejemplos de inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 incluyen, entre otros, celecoxib, valdecoxib, deracoxib, rofecoxib, etoricoxib, tilmacoxib, cimicoxib, y los divulgados en la patente de EE.UU. 20050080084 y 20050085477 en las referencias en las mismas.

Ejemplos de antagonistas del receptor 5-HT_{2a} incluyen, entre otros, los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20050070577 y en las referencias en la misma.

Ejemplos de antagonistas del receptor CB_1 incluyen, entre otros, rimonabant y los divulgados en las solicitudes de patente de EE.UU. 20050009870, 20050014786, 20050054659, 20050080087 y 20050143381 y en las referencias en las mismas.

Ejemplos de antagonistas selectivos del receptor MCH-1R incluyen, entre otros, los divulgados en las solicitudes de patente de EE.UU. 20050009815 and 20050026915 y en las referencias en las mismas.

Ejemplos de pirimidopirimidinas tetrasustituidas incluyen, entre otros, dipiridamol, mopidamol, dipiridamol monoacetato, 2,6-di-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metoxi-4,8-di-piperidinopirimido-pirimidina; 2,6-bis-(2,3-dimetioxipropoxi)-4,8-di-piperidinopirimidopirimidina; 2,6-bis[N,N-di(2-metoxi)etil]-4,6-di-piperidinopirimidopirimidina; y 2,6-bis(dietanolamino)-4,8-di-4-metoxibencilaminopirimidopirimidina.

Ejemplos de ligandos dopaminérgicos selectivos del receptor D4 incluyen, entre otros, pipamperona, fananserina, L-745,870, PNU-101387G y U-101387

Un ejemplo de un agonista parcial del receptor de NMDA incluye, entre otros, D-cicloserina.

Ejemplos de antagonistas del receptor de NMDA incluyen, entre otros, dextrometorfano, dextrorfano, amantadina y memantina.

Ejemplos de inhibidores de colinesterasa incluyen, entre otros, tacrina, donepezil, edrofonio, galantamina, fisostigmina, eptastigmina, piridostigmina, nesostigmina, ganstigmina, rivastigmina, demecario, ambenonio, sarín, metrifonato, soman, tabun y diisopropil fluorofosfatos.

Ejemplos de inhibidores de GSK-3 incluyen, entre otros, los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20050026946 y en las referencias en la misma.

Ejemplos de alfa-2-delta ligandos incluyen, entre otros, gabapentina, pregabalina, ácido [(1 R,5R,6S)-6-(aminometil)biciclo[-3.2.0]hept-6-il]acético, 3-(1-aminometilciclohexilmetil)-4H-[1,2,4]-oxadiazol-5-ona, C-[1-(1 H-tetrazol-5-ilmetil)-cicloheptil]-metilamina, ácido (3S,4S)-(1-aminometil-3,4-dimetilciclopentil)-acético, ácido (1 a,3a, 5a)(3-aminometil-biciclo[3.2.0]hept-3-il)-acético, ácido (3S,5R)-3-aminometil-5-metiloctanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilheptanoico, ácido (3S,5R)-3-amino-5-metilnonanoico y ácido (3S,5R)-3-amino-5-metiloctanoico.

Ejemplos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina incluyen, entre otros, desipramina, imipramina, amoxapina, noctriptilina, protriptilina, atomoxetina, oxaprotilina, maprotilina, reboxetina, 1-[1-(3-clorofenil)-2-(4metil-1-piperazinil)etil]ciclohexanol; y los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20050014848.

Ejemplos de corticosteroides incluyen, entre otros, prednisolona, budesonida, cortisona, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, fluticasona, prednisona, triamcinolona y diflorasona.

Ejemplos de inmunosupresores no esteroideos dependientes de inmunofilina incluyen, entre otros, ciclosporina, tacrolimus, ISAtx247, ascomicina, pimecrolimus, rapamicina y everolimus.

Ejemplos de inhibidores selectivos de la óxido nítrico sintasa neuronal incluyen, entre otros, los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20040229911.

Un ejemplo de un antagonista selectivo de oxitocina incluye, entre otros, , L-368.899.

Ejemplos de antagonistas del receptor de nicotina incluyen, entre otros, mecamilamina, amantadina, pempidina, dihidro-beta-eritroidina, hexametonio, erisodina, clorisondamina, trimetafán camsilato, cloruro de tubocurarina, d-tubocurarina y sus isómeros ópticos.

Ejemplos de antagonistas del receptor de adenosina A2a incluyen, entre otros, los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20030139395.

Ejemplos de antagonistas del receptor de 5-HT_{2C}, agonistas inversos y agonistas parciales incluyen, entre otros, ketanserina, SB 242084, SB 206553, SB 243213, SB 228356, ritanserina, deramciclano, mirtazepina, mianserina, sertindol, YM 35 992, Ro 60-0795, Org 38457, Org 12962, EG IS 8465 y RS 102221

Ejemplos de potenciadores del receptor AMPA incluyen, entre otros, [(metiletil)sulfonil] {2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil]propil}amina, {(2R)-2-[4-(4-{2-[(metilsulfonil)amino]etil}fenil)fenil] propil} [(metiletil)sulfonil]amina, N-2-(4-(3-tienil)fenilpropil-2-propanosulfonamida, [2-fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina y, por separado, cada enantiómero de [2fluoro-2-(4-{3-[(metilsulfonil)amino]fenil}fenil)propil][(metiletil)sulfonil]amina.

Ejemplos de agonistas parciales del receptor de nicotina incluyen, entre otros, los divulgados en las solicitudes de patente de EE.UU. 20010036943 y 20030109544.

Ejemplos de ligandos del receptor delta opioide incluyen, entre otros, los divulgados en la solicitud de patente de EE.UU. 20020077323 y en las referencias en la misma.

Ejemplos de secretagogos de la hormona de crecimiento incluyen, entre otros, los divulgados en las solicitudes de patente de EE.UU. 20020002137 y 20020086865.

En otra realización, la invención proporciona formas de dosificación separadas de un compuesto de fórmula I y un segundo agente terapéutico, en la que dicho compuesto y dicho segundo agente terapéutico están asociados entre sí. La expresión “asociados entre sí”, como se usa en el presente documento, significa que las formas de dosificación separadas se embalan juntas en el mismo contenedor (p. ej., en paquetes blíster separados unidos uno al otro, en compartimentos separados de un contenedor compartimentalizado, en recipientes separados contenidos en la misma caja, etc.) o, de otro modo, unidas una a otra de modo que sea fácilmente evidente que las formas de dosificación separadas son para vender y administrar juntas (con una separación de menos de 24 horas, de forma consecutiva o de forma simultánea).

En las composiciones farmacéuticas de la invención, un compuesto de fórmula I está presente en una cantidad eficaz. Como se usa en el presente documento, la expresión “cantidad eficaz” se refiere a una cantidad que, cuando se administra en un régimen de dosificación adecuado, es suficiente para reducir o mejorar la gravedad, duración o progresión, o potenciar la función comprometida por un trastorno asociado con una neurotransmisión insuficiente de serotonina, prevenir el avance de un trastorno caracterizado por una neurotransmisión insuficiente de serotonina, causar la regresión de un trastorno caracterizado por una neurotransmisión insuficiente de serotonina o potenciar o mejorar el o los efectos profilácticos o terapéuticos de otra terapia.

En ciertas realizaciones preferidas, el tratamiento de acuerdo con la invención proporciona una reducción o prevención de al menos un síntoma o manifestación de un trastorno que se ha relacionado con una neurotransmisión insuficiente de serotonina, como se determina inhibición in vivo o in vitro de al menos aproximadamente el 10 %, más preferentemente el 20 %,30 %,40 %,50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o 99 % de captación celular de serotonina. Con respecto a la inhibición de la actividad de recaptación de la serotonina, la expresión “cantidad eficaz” significa una cantidad que tiene como resultado un incremento detectable de la cantidad o la concentración de serotonina en un paciente o en una muestra biológica, la corrección o el alivio de un comportamiento, déficit, síntoma, síndrome o enfermedad que se ha relacionado con una neurotransmisión menor o insuficiente de serotonina, sola o en combinación con otro agente o agentes; o la inducción de un comportamiento, actividad o respuesta que se ha relacionado con una neurotransmisión de serotonina normalizada o aumentada.

La interrelación de las dosis para animales y seres humanos (sobre la base de miligramos por metro cuadrado de superficie corporal) está descrita por Freireich y col., (1966) CancerChemother Rep 50: 219. El área de superficie corporal se puede determinar aproximadamente a partir de

Para las composiciones farmacéuticas que comprenden un segundo agente terapéutico, una cantidad eficaz de dicho segundo agente terapéutico está entre aproximadamente el 20 % y el 100 % de la dosis usada normalmente en un régimen de monoterapia usando solo dicho agente adicional. Preferentemente, una cantidad eficaz está entre aproximadamente el 70 % y el 100 % de la dosis monoterapéutica normal. Las dosificaciones monoterapéuticas normales de estos segundos agentes terapéuticos son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2ª Edición, Appleton yd Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), cuyas referencias se incorporan completamente en el presente documento por referencia.

Cabe esperar que algunos de los segundos agentes terapéuticos indicados anteriormente actuarán de forma sinérgica con los compuestos de la presente invención. Cuando esto se produce, permitirá reducir la dosis eficaz del segundo agente terapéutico y/o el compuesto de fórmula I de la requerida en una monoterapia. Esto tiene la ventaja de minimizar los efectos secundarios tóxicos del segundo agente terapéutico o un compuesto de fórmula I, mejoras sinérgicas de la eficacia, mejor facilidad de administración o uso y/o gastos globales reducidos de la preparación o formulación del compuesto.

Métodos de tratamiento

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I para usar en un procedimiento de inhibición la captación de serotonina en un sujeto que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, preferentemente como parte de una composición que comprende adicionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferentemente, este procedimiento se usa para tratar a un sujeto que sufre o es susceptible a sufrir una o más enfermedades o trastornos seleccionados de depresión, el trastorno obsesivo compulsivo, la ansiedad generalizada, el estrés postraumático, la depresión mayor, el trastorno de pánico, la fobia social, el síndrome premenstrual, los trastornos cardíacos, el dolor torácico no cardíaco, el tabaquismo (tanto para su abandono como para prevenir recaídas), reducción de estados de activación de plaquetas, alcoholismo y dependencia del alcohol, síndromes psiquiátricos (incluidos ira, rechazo, sensibilidad y falta de energía mental o física), el trastorno disfórico de fase luteínica tardía, la eyaculación precoz, la demencia senil, la obesidad, la enfermedad de Parkinson y la agresión afectiva canina.

El procedimiento también se puede usar para tratar a un sujeto que sufre o es susceptible de sufrir inhibición del crecimiento de las células de cáncer, estimulación de la formación de hueso mediante estimulación de los osteoblastos, tratamiento de enfermedades dermatológicas o trastornos tales como enfermedades cutáneas hiperproliferativas o inflamatorias y tratamiento del orgasmo femenino prematuro. Otras realizaciones incluyen cualquiera de los procedimientos en el presente documento, en las que el sujeto se identifica como que necesita el

tratamiento indicado.

Más preferentemente, este procedimiento se usa para tratar a un sujeto que sufre o es susceptible a una o más enfermedades o trastornos seleccionados de trastorno de depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de estrés postraumático y trastorno disfórico premenstrual.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de fórmula I para usar en la inhibición de la captación de serotonina en un sujeto. Preferentemente dicho uso está en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma indicado anteriormente.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula I en la fabricación de un medicamento para inhibir la captación de serotonina en un sujeto. Preferentemente, el medicamento se usa para el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma indicado anteriormente.

En otra realización, el procedimiento de tratamiento comprende además la etapa de administrar a dicho paciente uno o más agentes terapéuticos adicionales que, solos o en combinación con el compuesto 1, son eficaces para tratar la depresión, hipertensión, trastorno de ansiedad generalizado, fobias, síndrome de estrés postraumático, trastorno de la personalidad de evitación, disfunción sexual, trastornos de alimentación (incluidos bulimia, anorexia nerviosa y alimentación compulsiva), obesidad, dependencias químicas, cefaleas en racimo, migrañas, dolor (incluido el dolor neuropático, nefropatía diabética, dolor postoperatorio, trastornos de dolor psicogénico y síndrome del dolor crónico), enfermedad de Alzheimer, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico con o sin agorafobia, trastornos de la memoria, enfermedades de Parkinson, trastornos endocrinos, vasoespasmo, ataxia cereberal, trastornos del tracto gastrointestinal, síntomas negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, síndrome de fibromialgia, incontinencia urinaria, incluida la incontinencia por tensión, síndrome de Tourette, tricotilomanía, cleptomanía, impotencia masculina, cáncer, hemicrania y cefalea paroxística crónica en un mamífero, trastornos de la respiración relacionados con el sueño, déficits cognitivos por envejecimiento, ictus, traumatismos cerebrales, enfermedades neurodegenerativas, esquizofrenia, ansiedad, agresión, estrés, trastornos de la regulación de la temperatura, enfermedad respiratoria, trastorno bipolar, psicosis, trastornos del sueño, manía (incluida la manía aguda), trastorno de la vejiga urinaria, trastorno genitourinario, tos, emesis, náuseas, trastornos psicóticos tales como paranoia y enfermedad maníaco-depresiva, trastornos de tic, miocardiopatía diabética, retinopatía diabética, cataratas, infarto de miocardio, fatiga prolongada, fatiga crónica, síndrome de la fatiga crónica, eyaculación precoz, disforia, depresión posparto, fobia social, trastornos de alteración del comportamiento, trastornos de control de los impulsos, trastorno de la personalidad límite, trastornos de déficit de atención sin hiperactividad, síndrome de Shy-Drager, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, demencia inducida por SIDA, espasmos musculares, convulsiones, hipoxia perinatal, hipoxia, parada cardíaca, daños neuronales por hipoglucemia, daños oculares y retinopatía, edema cerebral, discinesia tardía, déficits cerebrales posteriores a cirugía de derivación cardíaca e injertos, trastornos afectivos, trastornos del estado de ánimo, agorafobia sin antecedentes de trastornos del pánico y trastornos de estés agudo, y para reducir los efectos secundarios del compuesto 1, potenciando o reforzando la actividad del compuesto 1 o para incrementar la duración de la acción farmacológica del compuesto 1.

En otra realización más, el procedimiento de tratamiento comprende la etapa adicional de administrar a dicho paciente uno o más agentes terapéuticos que, solos o en combinación con el compuesto 1, son eficaces para tratar una o más de autismo, discinesia, trastorno distímico, obesidad por causas genéticas o ambientales, enfermedad del ovario poliquístico, craniofaringeoma, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Frohlich, diabetes de tipo II, deficiencia de hormona de crecimiento, síndrome de Turner; secreción o producción de citoquinas proinflamatorias, jet lag, insomnio, hipersomnio, enuresis nocturna, síndrome de las piernas inquietas, acontecimientos vasooclusivos, hiperglucemia, hiperinsulinemia, hiperlipidemias, hipertrigliceridemia, diabetes, resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de la glucosa, afecciones de la alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT), afecciones de la alteración de la glucemia en ayunas, glomeruloesclerosis, síndrome del cromosoma X, cardiopatía coronaria, angina de pecho, restenosis vascular, disfunción endotelial, alteración de la distensibilidad vascular o insuficiencia cardíaca congestiva; o incrementan el inicio de acción del compuesto 1.

En cada una de las realizaciones anteriores, el segundo agente o agentes terapéuticos se pueden administrar juntos con un compuesto de fórmula I, como parte de una forma de dosificación única o como formas de dosificación separadas. Como alternativa, el segundo agente o agentes terapéuticos se pueden administrar antes, de forma consecutiva, o después de la administración de un compuesto de fórmula I. En dicha combinación terapéutica, ambos compuestos de la presente invención y el segundo agente o agentes terapéuticos se administran por procedimientos convencionales. La administración del segundo agente o agentes terapéuticos se puede producir antes, de forma concurrente y/o después de la administración del compuesto de fórmula I. Cuando la administración del segundo agente terapéutico se produce de forma concurrente con un compuesto de fórmula I, los dos (o más) agentes se pueden administrar en una forma de dosificación única (tal como una composición de la presente invención que comprende un compuesto de fórmula I, un segundo agente o agentes terapéuticos, como se ha descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable) o en formas de dosificación separadas. La administración de una composición de la presente invención que comprende tanto un compuesto de fórmula I y un segundo agente o agentes terapéuticos o cualquier compuesto de la presente invención a dicho sujeto en otro

momento durante un ciclo de tratamiento.

Cantidades eficaces de un segundo agente o agentes terapéuticos útiles en los procedimientos de la presente invención son bien conocidas para los expertos en la técnica y las guías para dosificación se pueden encontrar en el presente documento como referencias, así como en Wells et aI., eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000) y en otros textos médicos. No obstante está bien dentro de la perspectiva del experto determinar el intervalo de cantidad eficaz óptima del agente o agentes adicionales.

En una realización de la invención en la que uno o más agentes terapéuticos se administran a un animal, la cantidad eficaz del compuesto de fórmula I es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando no se administra el agente o agentes terapéuticos. En otra realización, la cantidad eficaz del segundo agente terapéutico es menor de lo que sería su cantidad eficaz cuando el compuesto de fórmula I no se administra (es decir, la cantidad de cada segundo agente o agentes terapéuticos administrados en una monoterapia). De este modo se pueden minimizar los efectos secundarios indeseados asociados con dosis elevadas de cualquier agente. Otras potenciales ventajas (incluidos, sin limitaciones, mejores regímenes de dosificación y/o menos costes del fármaco) serán evidentes para los expertos en la técnica.

Segundos agentes terapéuticos útiles en el procedimiento de tratamiento son los mismos que los descritos anteriormente como parte de las composiciones de combinación.

De acuerdo con otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula I y uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente, bien en una composición sencilla o como formas de dosificación separadas, para usar en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma indicado anteriormente.

En otro aspecto más, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y uno o más de los segundos agentes terapéuticos descritos anteriormente en la fabricación de un medicamento, bien en una composición sencilla o como formas de dosificación separadas, para usar en el tratamiento o prevención en un sujeto de una enfermedad, trastorno o síntoma indicado anteriormente.

Los compuestos de la presente invención se pueden analizar fácilmente por su actividad biológica mediante procedimientos conocidos. Por ejemplo, se dispone de procedimientos in Vitro de determinar la unión al transportador de serotonina usando líneas de células recombinantes, por ejemplo véase Poss MA y col., patente de EE.UU. 6,225,324 de Bristol-Myers Squibb; y tejido cerebral ex-vivo, por ejemplo, véase Young JW y col., patente de EE.UU. 5,648,396 de Sepracor; y Habert E y col., Eur. J. Pharmacol1985 118: 107.

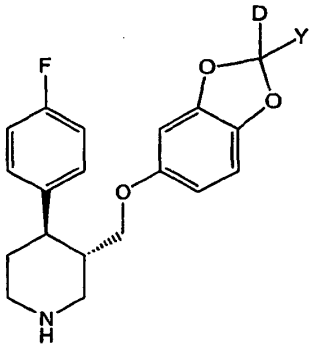
Los modelos animales de depresión proporcionan lecturas reproducibles que se correlacionan con la respuesta clínica humana a fármacos antidepresores, incluidos inhibidores de la recaptación de serotonina y, específicamente, el compuesto 1. Por ejemplo, véase, Porsolt RD y col., Eur. J. Pharmacol. 197957: 201; Detke MJ y col., Psychopharmacology 1995 121: 66; "Drug Discovery and Evaluation", Vogel HG and Vogel WH (eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York; y El Yacoubi M y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003 100: 6227; para descripciones de la bien conocida prueba de natación forzada y la prueba de la suspensión de la cola. Cada uno de los compuestos de la presente invención se puede analizar en dichos modelos animales.

La velocidad del metabolismo de los compuestos de la presente invención se puede determinar y comparar a la del compuesto 1 en presencia de, por ejemplo, CYP2D6 expresado de forma heteróloga, o microsomas hepáticos humanos (ambos disponibles en BD Gentest, Woburn, MA). Los compuestos también se pueden probar en animales completos, por ejemplo mediante administración oral o parenteral, midiendo la desaparición del compuesto administrado y, si se desea, la aparición de metabolitos. Los medios para dichas mediciones son bien conocidos, por ejemplo véase Segura M y col., Rapid Commun. Mass Spectrom. 2003 17: 1455; y Hartter S y col., Ther. Drug Monit. 1994 16: 400. La inactivación de CYP2D6 mediante compuestos de la presente invención también se puede medir por medios conocidos para determinar parámetros enzimáticos relevantes tales como klNACT. Véase, por ejemplo, Bertelsen KM y col., Drug Metab. Dispos. 2003 31 289. Los efectos de un compuesto de fórmula I sobre otros fármacos que se sabe que se metabolizan mediante las enzimas de la familia del citocromo 2D también se pueden medir y comparar con los correspondientes efectos causados por el compuesto 1; por ejemplo véase Hashimoto Ket aI., Eur. J. Pharmacol. 1993228: 247. Esta interacción se puede medir tras una única dosis del compuesto 1 y un compuesto de fórmula I o tras dosis repetidas para medir la inactivación acumulada por el citocromo.

Procedimientos diagnósticos y kits

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona un procedimiento de determinar la concentración del compuesto 1 en una muestra biológica, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de:

a) añadir una concentración conocida de un segundo compuesto a dicha muestra biológica, teniendo dicho compuesto la fórmula:



(I),

o una sal del mismo, en la que:

D es deuterio;
cada Y se selecciona independientemente de deuterio o hidrógeno;
cada átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con deuterio; y
cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido con ^{13}C.

b) sometiendo dicha muestra biológica a un dispositivo de medición que distingue el compuesto 1 de dicho segundo compuesto;
c) calibrando dicho dispositivo de medición para correlacionar la cantidad detectada de compuesto 1 con la concentración conocida de dicho segundo compuesto añadido a dicha muestra biológica; y
d) determinando la concentración de dicho compuesto en dicha muestra biológica comparando la cantidad detectada de compuesto 1 con la cantidad detectada y la concentración conocida de dicho segundo compuesto.

Los dispositivos de medición que pueden distinguir el compuesto 1 de dicho segundo compuesto incluyen cualquier dispositivo de medición que pueden distinguir entre dos compuestos que tienen una estructura idéntica a excepción de que uno contiene uno o más isótopos de átomos pesados frente al otro. Preferentemente, dicho dispositivo de medición es un espectrómetro de masas.

En una realización preferida, al menos tres átomos de hidrógeno y de carbono combinados son, respectivamente, deuterio y ^{13}C en dicho segundo compuesto; es decir (número total de D) + (número de ^{13}C) ≥ 3.

En otra realización preferida, el procedimiento comprende la etapa adicional de separar el compuesto 1 y dicho segundo compuestos de dicha muestra biológica mediante extracción en fase orgánica o sólida antes de la etapa b).

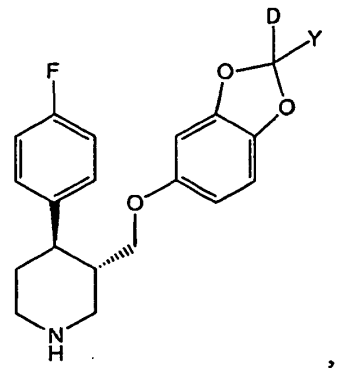
El compuesto 1 y el segundo compuesto tendrán propiedades de solubilidad, extracción y cromatográfica similares, pero una masa molecular significativamente diferente. Por tanto, el segundo compuesto es útil como patrón interno en un procedimiento que comprende la etapa de extracción en fase orgánica o sólida para medir la eficiencia de dicha extracción y para garantizar una determinación precisa de la concentración verdadera del compuesto 1 (véase Tuchman M y McCann MT, Clin. Chem. 199945: 571; Leis HJ y col., J. Mass Spectrom. 2001 36: 923; Taylor RL y col., Clin. Chem. 200248: 1511).

Los compuestos de la presente invención (el segundo compuesto) son particularmente útiles en este procedimiento, ya que no son radioactivos y, por tanto, no suponen un riesgo para la manipulación personal de los compuestos. Por tanto, estos procedimientos no requieren precauciones más allá de los aplicados normalmente en los análisis de muestras clínicas.

Adicionalmente, siempre se han usado isótopos marcados de forma estable usados para ayudar a la investigación sobre el mecanismo enzimático de las enzimas del citocromo P450 (p. ej., Korzekwa KR y col., Drug Metab. Rev. 1995 27: 45 y las referencias en el mismo; Kraus, JA y Guengerich, FP, J. Biol. Chem. 2005280: 19496; Mitchell KH y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003109: 3784).

En otra realización, la invención proporciona un kit diagnóstico que comprende:

a) uno o más compuestos diagnósticos que tienen la fórmula I,



o una sal del mismo, en la que:

D es deuterio;
cada Y se selecciona independientemente de deuterio o hidrógeno;
cada átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido con deuterio; y
cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido con ^{13}C; e

b) instrucciones para usar dicho compuesto para determinar la concentración de un compuesto de ensayo en una muestra biológica.

En otra realización, la invención proporciona un procedimiento de evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de fórmula I, que comprende las etapas de poner en contacto el compuesto de fórmula I o su sal de adición de ácido con una fuente de enzima metabolizante durante un periodo de tiempo; y comparar la cantidad de dicho compuesto y productos metabólicos de dichos compuestos tras dicho periodo de tiempo.

En una realización preferida, el procedimiento comprende una etapa adicional de comparar la cantidad de dicho compuesto y dichos productos metabólicos de dichos compuestos en un intervalo durante dicho periodo de tiempo. Este procedimiento permite la determinación de una velocidad de metabolismo de dicho compuesto.

En otra realización preferida, el procedimiento comprende las etapas adicionales de poner en contacto un compuesto de fórmula I con dicha fuente de enzima metabolizante; comparar la cantidad de dicho compuesto de fórmula I y productos metabólicos de dicho compuesto de fórmula I tras dicho periodo de tiempo, determinar una velocidad de metabolismo de dicho compuesto de fórmula I; y comparar la estabilidad metabólica de compuesto 1 y dicho compuesto de fórmula I. Este procedimiento es útil en la determinación de si y en qué sitios en un compuesto de fórmula I la sustitución adicional con deuterio o ^{13}C causaría incrementos en la estabilidad metabólica. También es útil en la comparación de la estabilidad metabólica de un compuesto de fórmula I con la estabilidad metabólica del compuesto 1.

Una fuente de enzima metabolizante puede ser una proteína metabólica purificada, aislada o parcialmente purificada, tal como un citocromo P450; una fracción biológica, tal como una fracción de microsoma hepático; o una pieza de un órgano metabolizante, tal como hepatocitos o una lámina de hígado.

La determinación de la cantidad de compuesto y sus productos metabólicos es bien conocida en la técnica. Normalmente se consigue eliminando un alícuota de la mezcla de reacción y sometiéndola a un análisis capaz de distinguir entre el compuesto y sus metabolitos, tal como HPLC de fase inversa con absorción UV o detección por espectrometría de masas. Las concentraciones de la enzima metabolizante y el compuesto pueden variar para determinar parámetros cinéticos, por ejemplo, usando un software de regresión no lineal adecuado, tal como se conoce en la técnica. Comparando los parámetros cinéticos de tanto un compuesto de fórmula I y el compuesto 1, se puede determinar un efecto del isótopo de deuterio en equilibrio ((D(V/K)) como la proporción de productos formados en las reacciones de hidrógeno frente a deuterio.

La determinación de una velocidad de metabolismo de un compuesto de fórmula I se puede conseguir en una reacción separada de la reacción para determinar la velocidad de metabolismo del compuesto 1. Como alternativa, el compuesto 1 se puede mezclar con un compuesto de fórmula I en un experimento de competición para determinar las tasas de desaparición de los dos compuestos, haciendo uso de instrumentación analítica capaz de diferenciar entre los dos compuestos basados en sus diferencias de masas.

En otra realización más, la cinética en pre-equilibrio, dicha V_0 se puede determinar por medios conocidos en la técnica, usando, por ejemplo, un aparato de inactivación de flujo, monitorizando las reacciones inactivadas a varios tiempos tras mezclar del compuesto o isotopólogo con la fuente de enzima metabolizante.

En una realización relacionada, la invención proporciona un kit que comprende, en recipientes separados: a) Compuesto 1; y b) una fuente de enzima metabolizante. El kit es útil para comparar la estabilidad metabólica de un compuesto de fórmula I con el compuesto 1, así como evaluar el efecto de la sustitución con deuterio y ^{13}C en varias posiciones en un compuesto de fórmula I. En una realización preferida, el kit comprende además instrucciones para usar el compuesto 1 y dicha fuente de enzima metabolizante para evaluar la estabilidad metabólica de un compuesto de fórmula I.

Con el fin de que la invención se pueda entender mejor, se exponen los ejemplos siguientes. No se pretende que limiten el alcance de la invención y ejemplos adicionales serán evidentes para los expertos en la técnica. En cada ejemplo expuesto en el presente documento, el carbono será ^{12}C y el hidrógeno será ^{1}H, cada uno incorporado en su abundancia natural, a menos que se especifique lo contrario.

Ejemplo 1: Deuterodibromometano. Una solución de 1,1 mol de deuteróxido sódico en 140 ml de óxido de deuterio se trata en argón con 116 moles de óxido arsenioso para formar una solución de arsenito sódico. Bromoform (190 mmol) se trata en argón con 6,5 ml de etanol-d (CH_3CH_2OD) y 1 ml de la solución de arsenito sódico y se calienta brevemente (pistola térmica) para iniciar la reacción. El resto de la solución de arsenito sódico se añade mediante un embudo de goteo a una velocidad para mantener un reflujo suave, después se calienta la mezcla en un baño de aceite a 100 ºC durante 4,5 horas adicionales. La mezcla se destila azeotrópicamente, el destilado se separa y la capa acuosa se extrae con 15 ml de pentano. Las capas orgánicas se combinan, se secan sobre $CaCl_2$ y se destila para dar el compuesto del título.

Ejemplo 2: 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-carbaldehído (Fórmula V en la que Y = H y R = formilo). Una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (20 mmol) en 60 ml de dimetilformamida (DMF) se trata en argón con 60 mmol del producto del ejemplo 1 y 70 mmol de CsF. La mezcla se calienta en un baño de aceite a 140 ºC durante 2 horas con agitación enérgica. La mezcla se filtra después, se concentra al vacío y el residuo se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente éter/hexanos), dando el producto del título.

Ejemplo 3: Formiato de 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo. Una porción de 13,4 ml de anhídrido acético se calienta en una atmósfera de argón en un baño de 40 ºC y se trata durante 6 horas en 3 porciones iguales, con 10 mmol de 50 % de peróxido de hidrógeno. La solución se trata con 10 mmol del producto del ejemplo 2 y se deja proceder la reacción durante 2 horas a aproximadamente 40 ºC. Los disolventes se eliminan al vacío y el residuo se purifica mediante destilación de Kugelrohr a aproximadamente 2 mmHg para dar el producto del título.

Ejemplo 4: 2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ol (Fórmula II en la que Y = H). Una porción de 6,4 mmol del producto del ejemplo 3 se disuelve en 2 ml de metanol y la mezcla se trata con 21 µl de ácido acético, después se calienta a reflujo durante 15 horas. La solución se concentra al vacío y el residuo se destila con Kugelrorh (aprox. 2 mm Hg) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 5: 2,2-dideuterobenzo[d][1 ,3]dioxol-5-carbaldehído (Fórmula V, en la que Y = D y R = formilo). Un aparato de destilación simple con un condensador de hielo seco se carga en el bulbo de destilación con 50 ml de 1-metil-2-pirrolidinona y 125 mmol de K_2CO_3. La mezcla se calienta a 130 ºC y a ella se añade, durante 4,5 horas con agitación enérgica, 100 mmol de una solución de 3,4-dihidroxibenzaldehído en 15 ml de 1-metil-2-pirrolidinona. De forma simultánea, durante 3 horas, se añaden 25 g de dideuterodiclorometano mediante una jeringuilla hermética a presión con la aguja de liberación dentro del disolvente agitado. A 3 horas, el exceso destilado de dideuterodiclorometano se extrae del bulbo receptor y se reinyecta en la reacción del mismo modo que anteriormente durante 1,5 horas. Este procedimiento de reciclado se repite dos veces más a intervalos de una hora (tiempo de reacción total de 6,5 horas). La mezcla se enfría y se filtra y se destila, primero a presión atmosférica para separar el resto del dideuterodiclorometano disuelto restante, después a aproximadamente 12 torr, dando el compuesto del título.

Ejemplo 6: Formiato de 2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ilo. Una porción de 68 mmol del producto del ejemplo 5 se oxida con ácido peracético de acuerdo con el procedimiento general establecido en el Ejemplo 3, para dar el compuesto del título tras destilación al vacío.

Ejemplo 7: 2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-ol (Fórmula II en la que Y = D). Una porción de 52,5 mmol del producto del ejemplo 6 se hace reaccionar con metanol y ácido acético de acuerdo con el procedimiento general establecido en el Ejemplo 4, para dar el compuesto del título tras destilación al vacío.

Ejemplo 8: 3-((2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (Fórmula III en la que Y = H y W es benciloxicarbonilo). Una solución de 2,7 mmol del producto del ejemplo 4 en 10 ml de acetona se trata con 4 mmol de carbonato de cesio finamente molido, seguido por 2,7 mmol de 4-(4-fluorofenil)-3-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (Sugi K y col. Patente de EE.UU. 6,476,227 de Sumika). La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 8 horas, después se enfría, se filtra y se concentra al vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y agua, la capa orgánica se lava con salmuera, se seca y se concentra al vacío. Este residuo se usa en las posteriores reacciones sin purificación adicional.

Ejemplo 9: Clorhidrato de (3S,4R)-3-((2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (Fórmula I en la que Y = H). El rendimiento completo del Ejemplo 8, a excepción de aproximadamente 2 mg de la muestra

retenida, se disuelve en 8 ml de etanol, se trata con una cantidad catalítica de 10 % de Pd sobre carbono (punta de la espátula) y se agita en una atmósfera en hidrógeno (globo) durante aproximadamente 16 horas. La mezcla se filtra y se concentra y el residuo se suspende en tolueno y se concentra de nuevo. El residuo se disuelve en aproximadamente 2,5 ml de isopropanol seco y se trata con gas cloruro de hidrógeno para formar un precipitado blanco. El exceso de HCl se elimina mediante burbujas en una corriente de argón en la solución durante aproximadamente 3 minutos, la mezcla se filtra, lavando con una cantidad pequeña de isopropanol, dando el producto del título.

Ejemplo 10: 3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (Fórmula III en la que Y = H y W es benciloxicarbonilo). Una porción de 11, mmol del producto del Ejemplo 7 se hace reaccionar con 4-(4-fluorofenil)-3-((metilsulfoniloxi)metil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo de acuerdo con el procedimiento general indicado en el ejemplo 8, para dar el producto en bruto que, tras la purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando eluyente acetato de etilo/hexanos, da el compuesto del título.

Ejemplo 11: Clorhidrato de (3S,4R)-3-((2-deuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (Fórmula I en la que Y = D). La hidrogenación de una porción de 6,8 mmol del producto del ejemplo 10 y la formación de sal clorhidrato de acuerdo con el procedimiento general establecido en el Ejemplo 9, da el compuesto del título.

Ejemplo 12: 4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo. Una porción de 6,7 mmol de 4-(4-fluorofenil)-3-(hidroximetil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-bencilo (patente de EE.UU. 6,476,227) se disuelve en 25 ml de dioxano y se trata en argón con 7,1 mmol de dicarbonato de di-terc—butilo y 200 mg de 10 % de Pd/C. La mezcla se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante aproximadamente 17 horas, después se filtra y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente metanol/cloruro de metileno), que da el producto del título.

Ejemplo 13: 4-(4-fluorofenil)-3-formlpiperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo. Una solución de 6,5 mmol de cloruro de oxalilo en 15 ml de cloruro de metileno se enfría en argón en un baño de CO_2/acetona y se trata, gota a gota, con 13 mmol de dimetilsulfóxido. A esta mezcla se añade, durante aproximadamente 10 minutos, una solución de 5,8 mmol del producto del ejemplo 12 como una solución en 6 ml de cloruro de metileno. La solución resultante se agita durante 1,5 horas, después se trata con 15 mmol de trietilamina. Tras 15 minutos adicionales se elimina el baño frío y la agitación continúa 45 minutos adicionales. La mezcla se reacción se reparte entre éter y NH_4Cl saturado (40 ml cada uno) y la capa orgánica se lava con agua y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío, para dar el producto del título, que se usa sin la posterior purificación.

Ejemplo 14: Ácido (3S,4R)-1-(terc-butoxicarbonil)-4-(4-fluorofenil)piperdin-3-carboxílico. Una mitad del producto del ejemplo 13 se disuelve en 12 ml de alcohol terc-butílico y 4 ml de agua y se añaden 3,3 mmol de $KMnO_4$. La mezcla se agita durante 4 horas a temperatura ambiente, después se filtra, lavando los sólidos con agua. La mezcla se concentra hasta aproximadamente 5 ml al vacío y se reparte entre 40 ml de éter y 3 x 10 ml de NaOH 1N. Las capas acuosas se combinan, se enfrían en un baño de hielo, se convierten en ácidas con $KHSO_4$ saturado y se extraen con cloruro de metileno (3x). Estas capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera al 50 %, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío, dando el compuesto del título.

Ejemplo 15: 3-(dideutero(hidroxi)metil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo (Fórmula VI, en la que W = terc-butoxicarbonilo y el carbono de hidroximetilo está disustituido con deuterio). Una solución de 3,7 mmol del producto del ejemplo 13 se disuelve en 25 ml de cloruro de metileno, se enfría en un baño de hielo y se trata con 3,9 mmol de cloruro de oxalilo y 2 gotas de dimetilformamida. El baño de hielo se retira y la mezcla se agita durante 2,5 horas, después se concentra al vacío. El cloruro ácido en bruto se disuelve en 20 ml de acetato de etilo y se trata con 7,4 mmol de borodeuterido sódico (Aldrich). La mezcla se agita durante 4 horas, después se enfría en un baño de hilo y se trata, gota a gota, con aproximadamente 1 ml de una solución al 5 % de $KHSO_4$ Se añade más acetato de etilo y la solución se extrae con el 5 % de $KHSO_4$, $NaHCO_3$ saturado y salmuera, después se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. La cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente metanol/cloruro de metileno), da el producto del título.

Ejemplo 16: 3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)dideuterometil)-4-(4-fluorofenil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-terc-butilo (Fórmula III en la que Y = D, W = terc-butoxicarbonilo y ambos hidrógenos sobre el carbono de piperidin-3-metileno están sustituidos con deuterio). Una porción de 1,2, mmol del producto del Ejemplo 7 se hace reaccionar con el producto del Ejemplo 15 de acuerdo con el procedimiento general indicado en el ejemplo 8, para dar el producto en bruto que se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, usando eluyente acetato de etilo/hexanos, para dar el compuesto del título.

Ejemplo 17: Clorhidrato de (3S, 4R)-3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)dideuterometil)-4-(4-fluorofenil)piperidina (Fórmula III en la que Y = D) y ambos hidrógenos sobre el carbono de piperidin-3-metileno están sustituidos con deuterio. Una porción de 0,87 mmol del producto del Ejemplo 16 se disuelve en 3 ml de isopropanol, se enfría en un baño de hielo/agua en argón y se trata con una corriente lenta de gas cloruro de hidrógeno durante 2 minutos. La mezcla se tapa y se deja reposar durante 1 hora, después se introducen burbujas de argón en la solución durante 2 minutos para eliminar el exceso de HCl. La mezcla se filtra, se lava el filtrado con una cantidad pequeña de isopropanol frío, dando el compuesto del título.

Ejemplo 18: Ácido (3R,4R)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxílico (2,10)-alcanforsulfamilamida Una mezcla de 9,4 mmol de Mg en 2 ml de THF se trata con una cantidad catalítica de yodo (cristal pequeño) y se calienta en una atmósfera de argón en reflujo durante 30 minutos. La mezcla resultante se trata durante 20 minutos con una solución de 8,5 mmol de 4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterobromobenceno (isótopos C/D/N) en 1,5 ml de THF. La mezcla se filtra durante 2 horas adicionales a reflujo, después se enfría hasta la temperatura ambiente. Una porción de 7,6 mmol de ácido 1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (2,10)-alcanforsulfamilamida (patente de EE.UU. 5,962,689) en 30 ml de tolueno se enfría en un baño de hielo/sal en argón y se trata durante 20 minutos con el reactivo de Grignard preparado anteriormente. La mezcla se agita en frío durante 17 horas, después se inactiva con cloruro amónico saturado. La capa acuosa se lava con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y después con salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío. La cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 19: 4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)-1-metilpiperidin-3-carboxilato de (3S,4R)-metilo. Una muestra de 1,7 mmol del producto del Ejemplo 18 se disuelve en 5 ml de tolueno y se trata con 2,5 mmol de terc-butóxido potásico finamente molido y se agita en argón a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade metanol (1ml) y la agitación continúa durante 5 horas, después se diluye la mezcla con tolueno y se lava con agua y salmuera, se seca y se concentra al vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando como eluyente acetona/cloroformo, para dar el producto del título.

Ejemplo 20: ((3S,4R)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)-1-metilpiperidin-3-il)metanol (Fórmula VI en la que W es metilo y cada hidrógeno en el anillo fenilo está sustituido con deuterio). Una porción de 3,7 mmol del producto del Ejemplo 19 se disuelve en 5 ml de THF y se añade, gota a gota, a una solución fría (baño de hielo) de 5,5 ml de $LiAlH_4$ 1M en THF durante 15 minutos. La mezcla se agita en frío durante 10 minutos, después a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se enfría de nuevo y el exceso de $LiAlH_4$ se inactiva mediante adición secuencial de 0,21 ml de NaOH acuoso al 15 % y 0,63 ml de agua. La suspensión resultante se filtra a través de celite y se concentra al vacío y se purifica mediante HPLC de fase inversa preparativa (gradiente de agua/CH_3CN con TFA al 0,1 %) para dar, tras la formación de la base libre (lavado con acetato de etilo/$NaHCO_3$ saturado), el compuesto del título.

Ejemplo 21: (3S,4R)-3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)-1-metilpiperidina clorhidrato (Fórmula III, en la que Y es deuterio, W es metilo y cada hidrógeno sobre el anillo fenilo está sustituido con deuterio). Una muestra de 2,2 mmol del producto del Ejemplo 20 se disuelve en 4 ml de cloruro de metileno y se enfría en un baño de hielo/sal en argón. La solución se trata durante 15 minutos con 2,3 mmol de cloruro de metanosulfonilo en 1,5 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 1,5 horas en frío, después se concentra al vacío. El residuo se tritura con éter isopropílico 2x y el sólido resultante se reparte entre éter y $NaHCO_3$ saturado. La capa de éter se lava con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se concentra al vacío y la base libre de metanosulfonato resultante se usa inmediatamente para la posterior reacción. Una muestra de 2,7 mmol del producto del ejemplo 7 se disuelve en 4 ml de DMF y se trata con 1,35 mmol de CS_2CO_3 como una solución acuosa al 20 %. La mezcla se concentra al vacío, se trata con 4 ml de DMF, se concentra de nuevo al vacío y se trata con 3 ml de DMF. El rendimiento total del metanosulfonato formado anteriormente, salvo una muestra retenida de aproximadamente 3 mg, se disuelve en 3 ml de DMF y se añade a la solución de DMF de la sal de cesio. La mezcla se agita durante 16 horas a temperatura ambiente, después se concentra al vacío. El residuo se reparte entre éter y NaOH 2N (2x), la capa orgánica se lava con agua y después con salmuera, se seca sobre $MgSO_4$, se filtra y se trata con 2,5 mmol de HCl anhidro como una solución 1M en éter. El clorhidrato resultante se filtra, se seca y se usa directamente en una reacción posterior.

Ejemplo 22: 3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)piperidin-1-carboxilato de (3S,4R)-fenilo (Fórmula III, en la que Y es deuterio, W es carbamato de fenilo y cada hidrógeno sobre el anillo fenilo está sustituido con deuterio). Una muestra de 1,4 mmol del producto del Ejemplo 21 se disuelve en 3 ml de cloruro de metileno y se enfría en argón en un baño de hielo/agua. La mezcla se trata gota a gota con 1,54 mmol de cloroformiato de fenilo durante 5 minutos. El baño frío se elimina y la mezcla se agita durante 17 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre 15 ml de cada uno de éter y $NaHCO_3$ saturado, y la capa orgánica se lava con el 10 % de $KHSO_4$, agua y salmuera, después se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra al vacío. La cromatografía en gel de sílice usando como eluyente acetato de etilo/hexanos proporciona el compuesto del título.

Ejemplo 23: (3S,4R)-3-((2,2-dideuterobenzo[d][1,3]dioxol-5-iloxi)metil)-4-(4-fluoro-2,3,5,6-tetradeuterofenil)-piperidina clorhidrato (Fórmula I, en la que Y es deuterio, y cada hidrógeno sobre el anillo fenilo está sustituido con deuterio). En 0,37 ml de KOH 3N se disuelven 0,8 mmol del producto del ejemplo 22 y la mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfría y se reparte entre 10 ml de cada uno de agua y cloruro de metileno. La porción acuosa se extrae de nuevo con cloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se lavan con el 50 % de salmuera, se secan sobre $MgSO_4$ y se concentran al vacío. El residuo se suspende en 2 ml de isopropanol y se trata con 0,9 mmol de HCl anhidro como una solución de 4,2N en dioxano. El sólido resultante se filtra, se lava con una cantidad pequeña de isopropanol, después con éter y se seca, dando el compuesto del título.

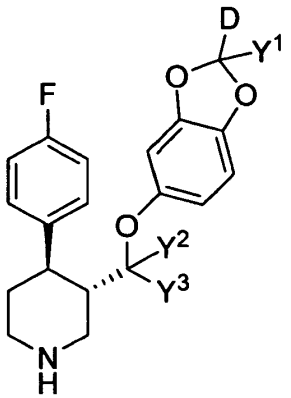
Ejemplo 24: Inhibición de la captación de serotonina. La actividad de los compuestos de ensayo en la inhibición de la captación de [^{3}H]-serotonina en células recombinantes que expresan el transportador de serotonina humana es realizada por MDS Pharma Services usando esencialmente el protocolo de Gu H y col., J. BioI. Chem. 1994269: 7124, usando vehículo como control negativo y fluoxetina como control positivo. Esta prueba demuestra actividad baja o subnanomolar de cada compuesto analizado de fórmula I.

Ejemplo 25: Efectos antidepresivos in vivo. El producto del Ejemplo 11 se analiza en MDS Pharma mediante administración oral a ratones (n= 8) para determinar su efecto sobre el tiempo de inmovilidad total durante la suspensión de cola forzada, usando esencialmente el procedimiento de "Drug Discovery and Evaluation", Vogel HG y Vogel WH (eds.), p. 304, 1997, Springer-Verlag, New York Una dosis de 15 mg/kg del producto del ejemplo 11 (calculado como la base libre) produce una reducción estadística del tiempo de inmovilidad frente a los animales control con vehículo.

Otras realizaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la consideración de la especificación y la práctica de la invención divulgada en el presente documento. Se pretende que la especificación y los ejemplos se consideren solo un ejemplo, con un verdadero alcance de la invención indicado en las reivindicaciones siguientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto aislado de fórmula I:



(I),

o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en la que:

D es deuterio;
cada Y se selecciona independientemente de deuterio o hidrógeno;
cada hidrógeno está opcionalmente sustituido de forma independiente con deuterio; y
cada carbono está opcionalmente sustituido de forma independiente con ^{13}C.

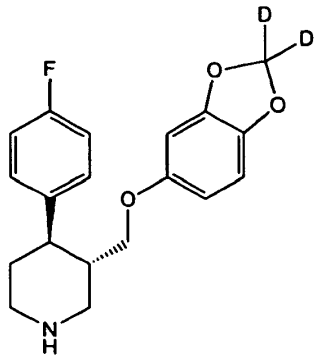
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Y^1 es deuterio.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que hasta 4 átomos de hidrógeno son sustituidos con deuterio.

4. El compuesto de acuerdo la reivindicación 1 o 2, en el que al menos uno de Y^2 e Y^3 es, de forma independiente, deuterio.

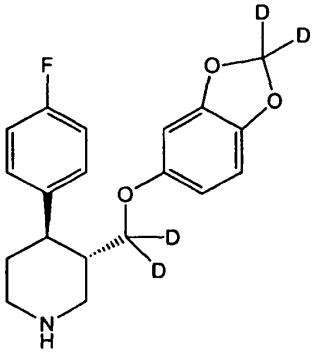
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que tanto Y^2 como Y^3 son, de forma independiente, deuterio.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:



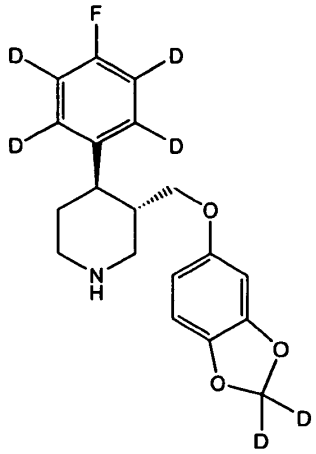
o una sal del mismo, o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en el que todos los átomos de hidrógeno y todos los átomos de carbono están presentes en su abundancia isotópica natural.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:



o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en el que todos los átomos de hidrógeno y todos los átomos de carbono están presentes en su abundancia isotópica natural.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:



o una sal del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo; en el que todos los átomos de hidrógeno y todos los átomos de carbono están presentes en su abundancia isotópica natural.

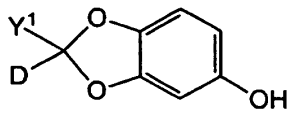
9. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o 6 a 8, en la que la sal del compuesto es una sal farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo; y un vehículo aceptable.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o un hidrato, solvato o polimorfo del mismo para usar en el tratamiento de depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad generalizada, estrés postraumático, depresión mayor, trastorno de pánico, fobia social, síndrome premenstrual, trastornos cardíacos, dolor torácico no cardíaco; tabaquismo para provocar su abandono o para prevenir recaídas; reducción de estados de activación de las plaquetas, alcoholismo y dependencia del alcohol; síndromes psiquiátricos incluidos ira, sensibilidad al rechazo y falta de energía mental o física; trastorno disfórico de fase luteínica tardía, eyaculación precoz, demencia senil, obesidad, enfermedad de Parkinson, agresión afectiva canina, crecimiento celular canceroso, osteoporosis, enfermedades dermatológicas o trastornos tales como enfermedades cutáneas hiperproliferativas o inflamatorias u orgasmo femenino prematuro.

12. Un kit diagnóstico que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal del mismo, en un recipiente sellado; e instrucciones para usar dicho compuesto para determinar la concentración de (-)-trans-4R-(4'-fluorofenil)-3S-[(3',4'-metilendioxifenoxi)metil]piperidina en una muestra biológica.

13. Un compuesto de fórmula II



(II),

en el que:

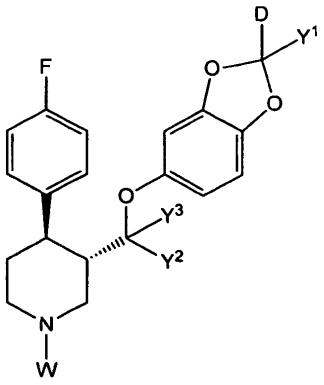
D es deuterio;
Y^1 se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio;
cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido con ^{13}C; y
cada átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido de forma independiente con deuterio.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Y^1 es deuterio.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que Y^1 es deuterio y cada hidrógeno unido directamente al anillo aromático es deuterio.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que todos los átomos de hidrógeno y todos los átomos de carbono están presentes en su abundancia isotópica natural.

17. Un compuesto de fórmula III



(III),

en la que:

D es deuterio;
cada uno de Y^{1-3} se selecciona independientemente de hidrógeno o deuterio;
W es metilo; etilo; bencilo; bencilo sustituido con alquilo C_{1-4}, alquilo C_{1-4}-O, flúor, cloro y nitro; alilo; carbamato de terc-butilo; carbamato de metilo; carbamato de etilo; carbamato de propilo; carbamato de fenilo; carbamato de bencilo; carbamato de vinilo; o carbamato de alilo;
cada átomo de carbono está opcionalmente sustituido de forma independiente con ^{13}C; y
cada átomo de hidrógeno está opcionalmente sustituido de forma independiente con deuterio.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que Y^1 es deuterio.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que al menos uno de Y^1 e Y^2 es, de forma independiente, deuterio.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que tanto Y^1 como Y^2 son, de forma independiente, deuterio.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que cada uno de Y^1, Y^2 e Y^3 es, de forma independiente, deuterio.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que hasta 4 átomos de hidrógeno son sustituidos con deuterio.

23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 17 a 22, en el que W se escoge de metilo, bencilo, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de vinilo, carbamato de fenilo, carbamato de bencilo y carbamato de terc-butilo.