

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Industria
SUPERINT



No. 13-298680-00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:48:32
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 132

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO 1-PIPERAZINO-3-FENIL-INDANOS DEUTERADOS PARA EL
TRATAMIENTO DE ESQUIZOFRENIA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO VALBY, DINAMARCA

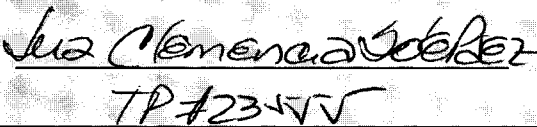
74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C 35.456.344 de Us-qué

22. BOGOTÁ, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-296680- -0000-0000 Fecha: 2013-12-19 15:48:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTE I y II Eve: 378 FASE NACIONAL I Act. 411 PRESENTACION Folios: 132
---	---

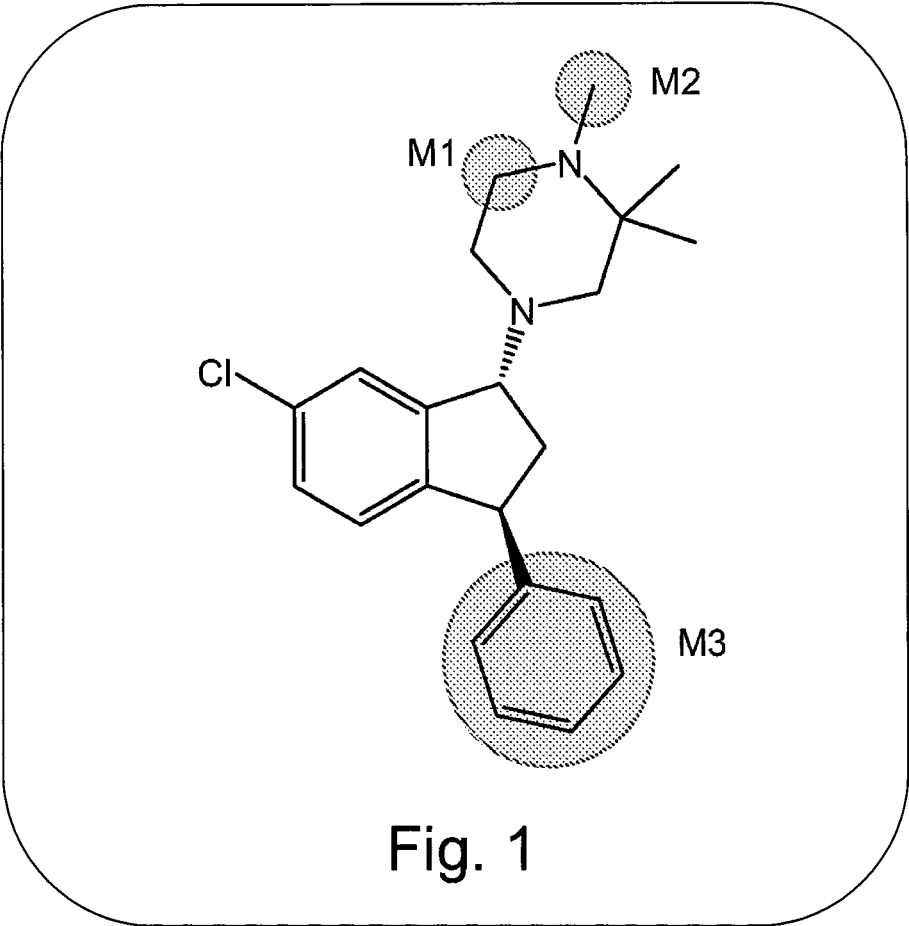
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/IB2012/001386	Fecha 2012/06/19
Publicación Internacional No.		WO 2012/176066 A1	Fecha 2012/12/27
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN		
1-PIPERAZINO-3-FENIL-INDANOS DEUTERADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ESQUIZOFRENIA			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
A61K 031/495, A61P 025/000, C07B 059/000, C07D 241/004			
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
H. LUNDBECK A/S			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		9 Ottiliavej, DK-2500 Valby, Dinamarca	No. TELÉFONO 3 47 36 11
CIUDAD		Valby	CORREO ELECTRÓNICO clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO			NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
PAÍS DE RESIDENCIA		Dinamarca	Dinamarca
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. JORGENSEN		Morten	Danés
2. ANDERSEN		Peter Hongaard	Danés
3. JENSEN		Klaus Gjervig	Danés
4. HVENEGAARD		Mette Graulund	Danés
5. BADOLO		Lassina	Danés
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Dinamarca		Bagsvaerd	Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca
2. Dinamarca		Farum	V.M. Amdrupsvej 13, DK-3520, Farum Dinamarca
3. Dinamarca		Kobenhavn K	Sofiegade 10, 2.m.f., DK-1418 Kobenhavn K, Dinamarca
4. Dinamarca		Solrod Strand	Jersie Solvaenge 13, DK-2680 Solrod Strand, Dinamarca
5. Dinamarca		Kobenhavn Nv	Laekebakken 5, DK-2400 Kobenhavn Nv, Dinamarca
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)			
☒ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO			
APELLIDOS De Páez		NOMBRES Luz Clemencia	IDENTIFICACIÓN C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	
DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35		No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA		CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA		No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO			
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
U.S.A.		US	61/498,651	2011/06/20
U.S.A.		US	61/537,103	2011/09/21
11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.				
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES			
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.				
13	REDUCCIÓN DE TASAS			
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.				
☐ SI ☐ NO				
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐				
Universidades públicas o privadas ☐				
Entidades sin ánimo de lucro ☐				
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO			
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.				
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	No. 13-128164	Fecha: 2013/12/11	
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL			
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)				
Nombre del Firmante LUZ CLEMENCIA DE PAEZ		Firma 		
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555		

17 ANEXOS	
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano 1. ☒ Descripción N° de folios: <u>76</u> 2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: <u>43</u> 3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: <u>13</u> 4. ☒ Resumen. 5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso. 6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso. 7. ☒ Arte final 12 x 12. 8. ☐ Anexo formato digital.	Documentación Jurídica 9. ☒ Poder de H. LUNDBECK A/S 10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los seis (6) inventores al solicitante o a su causante. 11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso. 12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso. 13. Reducción de tasas Micro, pequeñas o medianas empresas ☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea. ☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004. Universidades públicas o privadas ☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación Entidades sin ánimo de lucro ☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio. ☐ Hoja de información complementaria. ☐ Otros, especificar 14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$500.000. 15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad. 16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación. 17. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

FIGURA CARACTERISTICA



HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD		NUMERO DE RADICACIÓN	
☒ Patente de invención			FECHA DE PRESENTACIÓN	
☐ Patente de Modelo de Utilidad				
4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA		DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO		FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD
6	(72) INVENTOR (ES)			
APELLIDOS		NOMBRE	NACIONALIDAD	
6. JACOBSEN		Mikkel Fog	Danés	
7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN		CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA
6. Nyelandsvej 54, 4th., DK-2000 Frederiksberg, Dinamarca		Frederiksberg		Dinamarca
9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD			
PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(10) International Publication Number
WO 2012/176066 A1

(43) International Publication Date
27 December 2012 (27.12.2012)

(51) International Patent Classification:

C07B 59/00 (2006.01) A61K 31/495 (2006.01)
C07D 241/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2012/001386

(22) International Filing Date:

19 June 2012 (19.06.2012)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

61/498,651 20 June 2011 (20.06.2011) US
61/537,103 21 September 2011 (21.09.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **H. LUNDBECK A/S** [DK/DK]; 9 Ottiliavej, DK-2500 Valby (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **JORGENSEN, Morten** [DK/DK]; Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsvaerd (DK). **ANDERSEN, Peter, Hongaard** [DK/DK]; V.M.

Amdrupsvej 13, DK-3520 Farum (DK). **JENSEN, Klaus, Gjervig** [DK/DK]; Sofiegade 10, 2.m.f., DK-1418 Kobenhavn K (DK). **HVENEGAARD, Mette, Graulund** [DK/DK]; Jersie Solvaenge 13, DK-2680 Solrod Strand (DK). **BADOLO, Lassina** [DK/DK]; Laekbakken 5, DK-2400 Kobenhavn Nv (DK). **JACOBSEN, Mikkel, Fog** [DK/DK]; Nyelandsvej 54, 4th., DK-2000 Frederiksberg (DK).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,

[Continued on next page]

(54) Title: DEUTERATED 1-PIPERAZINO-3-PHENYL INDANES FOR TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

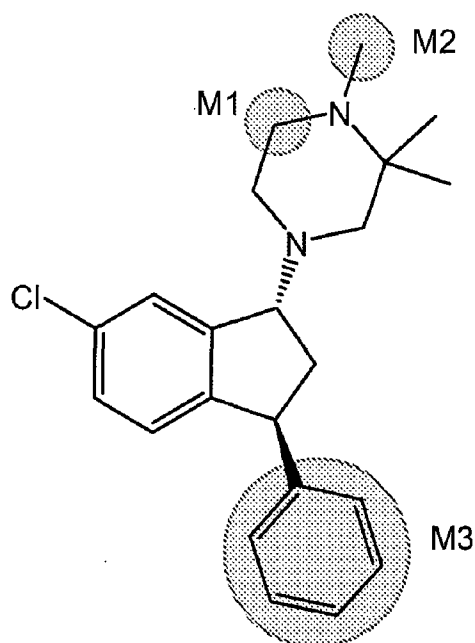


Fig. 1

(57) Abstract: The present invention relates to deuterated 1-piperazino-3-phenyl-indanes and salts thereof with activity at dopamine receptors D1 and D2 as well as the 5HT2 receptors in the central nervous system, to medicaments comprising such compounds as active ingredients, to the use of such compounds in the treatment of diseases in the central nervous system, and to methods of treatment comprising administration of such compounds.

WO 2012/176066 A1

UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

- Published:**
- *with international search report (Art. 21(3))*
 - *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

1-PIPERAZINO-3-FENIL-INDANOS DEUTERADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ESQUIZOFRENIA

Esta solicitud reivindica prioridad de las solicitudes provisionales U. S. Nros. 61/498.651, presentada el 20 de junio de 2011, y 61/537.103, presentada el 21 de septiembre de 2011, incorporándose de este modo en la presente la totalidad de cada una por referencia.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones mencionadas en la presente se incorporan de este modo por referencia en su totalidad. Las divulgaciones de estas publicaciones en su totalidad se incorporan de este modo por referencia en esta solicitud para describir más detalladamente el estado del arte como es conocido por los expertos en el arte a la fecha de la invención descrita y reivindicada en la presente.

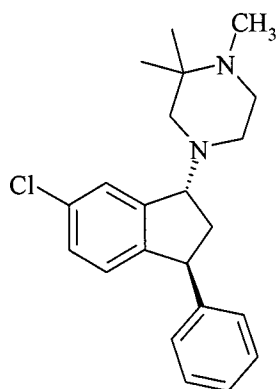
CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a 1-piperazino-3-fenil-indanos deuterados y sus sales con actividad en los receptores de dopamina D₁ y D₂, así como también en el receptor de serotonina 5HT₂ en el sistema nervioso central, a medicamentos que comprenden tales compuestos como ingredientes activos, y al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades en el sistema nervioso central.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En esta solicitud se hace referencia completa a varias publicaciones. Las divulgaciones de estas publicaciones se incorporan de este modo por referencia en esta solicitud para describir más detalladamente el estado del arte al cual se refiere esta invención.

La 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina y sales de la misma, composiciones farmacéuticas que contienen estas sales y el uso medicinal de las mismas, incluyendo el tratamiento de la esquizofrenia u otras enfermedades que comprenden síntomas psicóticos, se divulgan en la WO 2005/016900. La 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina tiene la fórmula general (X), y se denomina a continuación compuesto (X)



(X)

El documento EP 638 073 presenta un grupo de isómeros trans de 3-aryl-1-(1-piperazinil)indanos sustituidos en la posición 2 y/o 3 del anillo de piperazina. Los compuestos se describen como teniendo alta afinidad por los receptores de dopamina D₁ y D₂ y el receptor 5-HT₂ y se sugiere que son útiles para el tratamiento de varias enfermedades en el sistema nervioso central, incluyendo la esquizofrenia.

El enantiómero de la fórmula (X) mencionado más arriba ha sido descrito por Bøgesø et al. en *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, páginas 4380–4392, en la forma de la sal de fumarato, ver tabla 5, compuesto (–)-38. Esta publicación concluye que el (–)-enantiómero del compuesto 38 es un potente antagonista de D₁/D₂ que presenta alguna selectividad D₁ *in vitro*. El compuesto también se describe como un potente antagonista de 5-HT₂. También se menciona que el compuesto no induce catalepsia en ratas.

La etiología de la esquizofrenia no se conoce, pero la hipótesis de la dopamina de la esquizofrenia (Carlsson, *Am. J. Psychiatry* **1978**, 135, 164–173), formulada a principio de 1960, ha provisto un marco teórico para comprender los mecanismos biológicos que subyacen en este trastorno. En su forma más simple, la hipótesis de la dopamina afirma que la esquizofrenia está asociada con un estado hiperdopaminérgico, una noción que está sustentada por el hecho de que todos los fármacos antipsicóticos en el mercado actualmente ejercen algún antagonismo al receptor de la dopamina D₂ (Seeman *Science y Medicine* **1995**, 2, 28–37). Sin embargo, si bien se acepta generalmente que el antagonismo de los receptores de la dopamina D₂ en las regiones límbicas del cerebro tiene un rol clave en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, el bloqueo de los receptores D₂ en las regiones estriatales del cerebro causa síntomas extrapiramidales (EPS). Como se

describe en la EP 638 073, se ha observado un perfil de inhibición mixto de los receptores de dopamina D₁/D₂ con algunos de los así llamados compuestos antipsicóticos "atípicos", en particular con clozapina (8-cloro-11-(4-metilpiperazin-1-il)-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina), usada en el tratamiento de pacientes esquizofrénicos.

Además, los antagonistas selectivos de D₁ han sido relacionados con el tratamiento de trastornos del sueño y abuso de alcohol (D. N. Eder, *Current Opinion in Investigational Drugs*, **2002** 3(2):284–288).

La dopamina también puede tener un rol importante en la etiología de los trastornos afectivos (P. Willner, *Brain. Res. Rev.* **1983**, 6, 211–224, 225–236 y 237–246; Bøgesø et al, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 1817–1828).

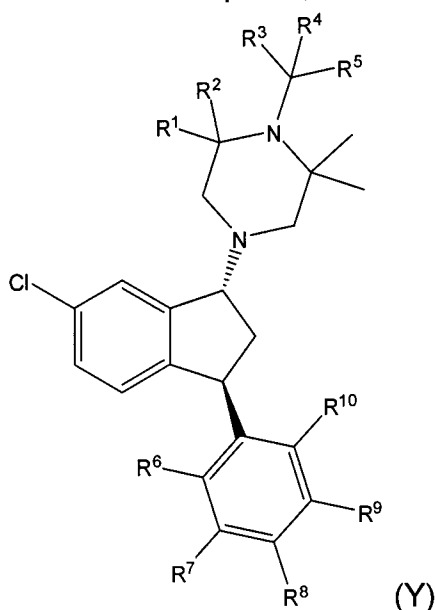
En el documento EP 638 073 se describe cómo los compuestos que tienen afinidad por los receptores 5-HT₂, en particular los antagonistas de los receptores 5-HT_{2A}, han sido sugeridos para el tratamiento de diferentes enfermedades, tales como la esquizofrenia incluyendo los síntomas negativos en los pacientes esquizofrénicos, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, ataques de migraña y parkinsonismo inducido neurolépticamente. Se ha sugerido también que el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A} reduce la incidencia de efectos colaterales extrapiramidales inducidos por neurolépticos clásicos (Balsara et al. *Psychopharmacology* **1979**, 62, 67–69).

Una sustitución isotópica de uno o más átomos de hidrógeno (H) por átomos de deuterio (D) en un compuesto puede dar lugar a un efecto isotópico cinético que puede influir sobre la velocidad de reacción, por ejemplo, el metabolismo del compuesto. Éste es particularmente el caso cuando el reemplazo isotópico se encuentra en un enlace químico que se rompió o se formó en un paso limitador de la velocidad. En tal caso, el cambio se denomina un efecto isotópico primario. Cuando la o las substituciones isotópicas no están involucradas en uno o más enlaces que están rotos, se puede observar un cambio de velocidad más pequeño, denominado el efecto isotópico secundario.

SÍNTESIS DE LA INVENCIÓN

La presente invención provee compuestos en donde uno o más átomos de hidrógeno (H) en uno o más sitios metabólicos M1, M2 y M3 del compuesto (X) han sido sustituidos por átomos de deuterio (D).

5 En un aspecto, la invención provee un compuesto de la fórmula Y:



en donde, $R^1 - R^{10}$ son independientemente hidrógeno o deuterio, y en donde por lo menos uno de $R^1 - R^{10}$ comprende por lo menos aprox. 50% de deuterio, o una sal de adición de ácidos farmacéuticamente aceptable de éste.

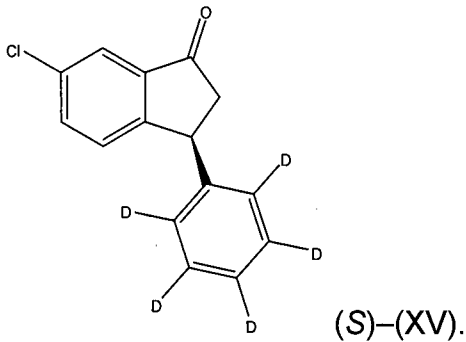
10 En otro aspecto, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (Y) y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención provee usos de un compuesto de la fórmula (Y) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (Y) en el
15 tratamiento de las psicosis, otras enfermedades que comprenden síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

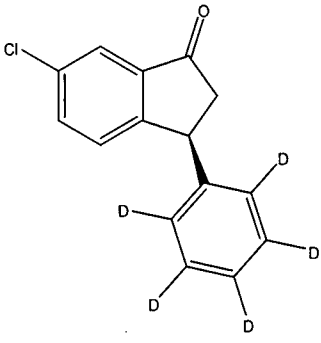
En otro aspecto más, la invención provee la elaboración de un medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (Y) para el tratamiento de las psicosis,
20 otras enfermedades que comprenden síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

En otro aspecto más, la invención provee métodos de tratamiento de las psicosis, otras enfermedades que comprenden síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos, que comprenden la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (Y) o una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de la fórmula (Y) a un sujeto que lo necesita.

En otro aspecto más, la invención provee un compuesto de la fórmula



En otro aspecto más, la invención provee un procedimiento para la



preparación del compuesto (S)-(XV) que comprende tratar el compuesto (XIV) con [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

En otro aspecto, la invención provee un procedimiento para la preparación del compuesto (1*R*,3*S*)-(IV) tartrato que comprende, el tratamiento de *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazina racémica con ácido L-(+)-tartárico.

Otros objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes para los expertos en el arte a partir de la divulgación en la presente, que es simplemente ilustrativa y no restrictiva. Por lo tanto, otras formas de realización serán reconocidas por el experto en el arte sin apartarse del espíritu y el alcance de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La FIG. 1 muestra sitios metabólicos principales del compuesto (X).

La **FIG. 2** muestra el compuesto (I) y el compuesto (XI), cada uno como el enantiómero (1*R*,3*S*).

La **FIG. 3** muestra los espectros RMN del compuesto (II) y del compuesto (V). Se muestran las regiones seleccionadas de los espectros ¹³C RMN desacoplados de protones y desacoplados de protones y de deuterio del compuesto (II) [Fig. 3A] y del compuesto (V) [Fig. 3B].

La **FIG. 4** muestra el espectro de masas del compuesto (IV).

La **FIG. 5** muestra la formación del metabolito del compuesto (XI) por metabolismo del compuesto (X) y del compuesto (I) (0,1 microM) en hepatocitos de perro crioconservados (n=2 las barras representan los resultados máx. y mín.).

La **FIG. 6** muestra la formación del metabolito del compuesto (XI) por metabolismo del compuesto (X) y del compuesto (I) (1 microM) en hepatocitos de perro crioconservados (n=2 las barras representan los resultados máx. y mín.).

La **FIG. 7** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (II), (IV) y (X) (1 micro M) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 8** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (II), (IV) y (X) (10 microM) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 9** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (III) (10 microM) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 10** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (V) (10 microM) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 11** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (VI) (10 microM) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 12** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (VII) (10 microM) en microsomas hepáticos humanos (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 13** muestra la estructura química de los compuestos (I)–(VII), (X)–(XI) y (XIX)–(XXI).

La **FIG. 14** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (II) y (X) (10 microM) por CYP2C19 de hígado humano recombinante (n = 3, la desviación estándar).

La **FIG. 15** muestra la formación del metabolito desmetilo por metabolismo del compuesto (IV) y del compuesto (X) (1 microM) por CYP2C19 de hígado humano recombinante (n = 3, las barras representan la desviación estándar).

La **FIG. 16** muestra la hiperactividad inducida por PCP en ratones para el compuesto (IV).

La **FIG. 17** muestra la respuesta cataléptica en ratas para el compuesto (IV).

La **FIG. 18** muestra los difractogramas de rayos X en dos lotes de sal tartrato de hidrógeno del compuesto (IV).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Los antipsicóticos atípicos han sido sometidos a numerosos estudios por la industria farmacéutica, y han demostrado ser prometedores para el tratamiento de los trastornos mentales, tales como la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la demencia, el trastorno de ansiedad y el trastorno obsesivo–compulsivo (OCD). El mecanismo de acción de estos agentes aún no se conoce; sin embargo, todos los antipsicóticos actúan en un cierto grado sobre el sistema de la dopamina. Los antipsicóticos más atípicos presentan actividad en los receptores de la dopamina subtipos 1 y 2 (D1 y D2, respectivamente), y en el receptor de la serotonina subtipo 2 (5–HT2). En algunos casos, la denominación “atípico” fue asignada a antipsicóticos que no indujeron efectos colaterales extrapiramidales; sin embargo, se ha demostrado que algunos antipsicóticos atípicos aún inducen efectos colaterales extrapiramidales, aunque en un menor grado que el observado con los antipsicóticos típicos (Weiden, P.J., “EPS profiles: the atypical antipsychotics are not all the same” *J. Psychiatr. Pract.* 2007, 13(1): 13–24; incorporada en la presente por referencia en su totalidad). Los antipsicóticos atípicos aprobados incluyen, por ejemplo, amisulprida (Solian), aripiprazol (Abilify), asenapina (Saphris), blonanserina

(Lonasen), clotiapina (Entumine), clozapina (Clozaril), iloperidona (Fanapt), lurasidona (Latuda), mosapramina (Cremin), olanzapina (Zyprexa, paliperidona (Invega), perospirona (Lullan), quetiapina (Seroquel), remoxiprida (Roxiam), risperidona (Risperdal), sertindol (Serdolect), sulpirida (Sulpirid, Eglonil), ziprasidona (Geodon, Zeldox) y zotepina (Nipolept). Otros más se encuentran actualmente en desarrollo. Como el mecanismo de los antipsicóticos atípicos no se conocen bien aún, los efectos colaterales asociados con estos fármacos han sido difíciles de evitar. Por lo tanto, existe una necesidad de terapias antipsicóticas adicionales con potencial para efectos colaterales reducidos y/o perfil terapéutico mejorado con respecto a las terapias existentes.

En un aspecto, la presente invención provee compuestos en donde uno o más átomos de hidrógeno (H) en uno o más de los sitios metabólicos M1, M2 y M3 del compuesto (X) han sido sustituidos por átomos de deuterio (D). El compuesto (X) y sus variantes se describen en, por ejemplo las patentes U. S. Nros. 5.807.855; 7.648.991; 7.767.683; 7.772.240; 8.076.342; las publicaciones de patentes U. S. Nros. 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; y *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380–4392; cada una incorporada en la presente por referencia en su totalidad.

El efecto isotópico cinético puede influir potencialmente sobre la velocidad del metabolismo en uno o más de los sitios metabólicos M1, M2 y M3 indicados en la Figura 1. Los inventores de la presente invención han identificado tres sitios metabólicos principales de la 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina (compuesto (X)) designados en la presente M1, M2 y M3 e indicados en la Figura 1.

La deuteración de un compuesto en un sitio sometido a metabolismo oxidativo en algunos casos puede reducir la velocidad del metabolismo para un compuesto debido al efecto isotópico primario. Si el paso de escisión del enlace C–H es limitador de la velocidad, se puede observar un efecto isotópico significativo. Sin embargo, si otros pasos dirigen la velocidad del metabolismo para un compuesto, el paso de escisión del enlace C–H no es limitador de la velocidad y el efecto isotópico puede tener poca significancia. Adicionalmente, se puede observar un efecto isotópico

negativo en donde la velocidad de reacción está aumentada después de la sustitución con deuterio. Por lo tanto, la incorporación de deuterio en un sitio sometido a metabolismo enzimático oxidativo no impacta sobre la farmacocinética de manera que se pueda predecir (Ver, por ejemplo, patente U.S. No. 7.678.914; *Drug Metab. Dispos.* 1986, 14, 509; *Arch. Toxicol.* 1990, 64, 109; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1993, 65 (Suppl. 1): S139; cada uno incorporado a la presente por referencia en su totalidad). El impacto de la incorporación de deuterio es impredecible, no funciona para muchos fármacos o clases de fármacos. Se ha observado una depuración metabólica disminuida con algunos compuestos deuterados con respecto a otros derivados no deuterados; mientras que el metabolismo de otros compuestos ha permanecido sin presentar un impacto. Ejemplos de estudios que indican falta de la capacidad de predicción con respecto a la incorporación del deuterio incluyen la patente U.S. No. 6.221.335; *J. Pharm. Sci.* 1975, 64, 367–391; *Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1–40; *J. Med. Chem.* 1991, 34, 2871–2876; *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1999, 79–88; Silverman, R. B., *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, 2^{da} Ed. (2004), 422; *Curr. Opin. Drug Dev.* 2006, 9, 101–109; *Chemical Res. Tox.* 2008, 1672; Harbeson, S.L y Tung, R.D. “Deuterium in Drug Discovery and Development”, en *Ann. Rep. Med. Chem.* 2011, 46, 404–418; cada una incorporada en la presente por referencia en su totalidad. Aún la incorporación de deuterio en sitios de metabolismo conocidos tiene un impacto impredecible sobre el perfil metabólico. El cambio metabólico puede resultar en donde el perfil metabólico de un fármaco particular se ha modificado debido a la incorporación de deuterio, llevando así a diferentes proporciones de (o diferentes) metabolitos que lo observado con un análogo no deuterado del mismo fármaco. El nuevo perfil metabólico puede resultar en un perfil toxicológico diferente del de un análogo deuterado. Adicionalmente a las complicaciones potenciales de la incorporación de deuterio está la posibilidad del intercambio de deuterio/hidrógeno en el ambiente fisiológico (*Adv. Drug. Res.* 1985, 14, 1–40; incorporado en la presente por referencia en su totalidad).

En algunas formas de realización, la sustitución isotópica de uno o más átomos de hidrógeno en el compuesto (X) por átomos de deuterio ha dado lugar a un efecto isotópico cinético que influye sobre la velocidad del metabolismo.

La sustitución isotópica de los átomos de hidrógeno en el compuesto (X) por átomos de deuterio da por resultado menor metabolismo del compuesto deuterado como se muestra que ocurre en hepatocitos de perro en donde, por ejemplo, se notó una disminución de aproximadamente 50% en la formación del metabolito desmetilo (compuesto (XI)) del compuesto (I) (Figura 2) en comparación con la formación del compuesto (XI) del metabolismo del compuesto (X).

La deuteración del fenilo libre, opcionalmente en combinación con deuteración del grupo 1-metilo (compuesto (II) y (IV)), reduce sorprendentemente la cantidad del metabolito desmetilo producido en microsomas hepáticos humanos en comparación con el compuesto no deuterado (compuesto (X)). También sorprendentemente, la deuteración del grupo 1-metilo impactó en el metabolismo en hepatocitos de perros pero no de humanos, indicando así la imposibilidad de predecir la deuteración en las propiedades farmacológicas.

El efecto del metabolismo reducido es mayor biodisponibilidad del compuesto emparentado, deuterado, y menos formación de metabolitos. Sin pretender quedar limitado por la teoría, en base a los resultados descriptos en la sección experimental de esta solicitud, se espera que el mismo efecto aparezca después de una dosificación múltiple en humanos, permitiendo que se administren dosis más bajas a los humanos, es decir, menos carga para todo el cuerpo, por ejemplo, el hígado, y una administración de dosis menos frecuente.

Se sabe que el metabolito desmetilo (compuesto (XI)) tiene afinidad por hERG y por lo tanto contribuye potencialmente a la prolongación de QTc. Como se mencionó más arriba, la deuteración del fenilo libre opcionalmente en combinación con la deuteración del grupo 1-metilo (compuesto (II) y (IV)), reduce sorprendentemente la cantidad del metabolito desmetilo producido en microsomas hepáticos humanos en comparación con el compuesto no deuterado (compuesto (X)). Por consiguiente, sin pretender quedar limitado por la teoría, se anticipa que habrá menos interacción con el canal de hERG y carga resultante más baja para el

corazón cuando se administran las dosis de variantes deuteradas del compuesto (X) [por ejemplo, compuestos de la fórmula (Y)] en comparación con la administración de dosis del compuesto (X).

La invención se detalla adicionalmente en las formas de realización ilustrativas provistas en la presente.

Definiciones

La expresión "compuesto(s) de la invención" tal como se usa en la presente implica compuestos (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y/o (VII) y puede incluir sus sales, hidratos y/o solvatos. Los compuestos de la presente invención se preparan en diferentes formas, tales como sales, hidratos y/o solvatos y la invención incluye composiciones y métodos que comprenden todas las formas variantes de los compuestos.

La expresión "composiciones de la invención" tal como se usa en la presente implica composiciones que comprenden los compuestos (Y), (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), y/o (VII) o sus sales, hidratos y solvatos. Las composiciones de la invención también pueden comprender uno o varios componentes químicos tales como, por ejemplo, excipientes, diluyentes, vehículos o portadores.

La expresión "métodos de la invención" tal como se usa en la presente implica métodos que comprende tratamiento con los compuestos y/o composiciones de la invención.

Tal como se usa en la presente, el término "aproximadamente" se usa en la presente para expresar aproximadamente, casi, alrededor o en la región de. Cuando el término "aproximadamente" se usa junto con un rango numérico, modifica aquel rango que extiende los límites por arriba y por debajo de los valores numéricos establecidos en la presente. En general, el término "aproximadamente" se usa en la presente para modificar un valor numérico por arriba y por debajo del valor establecido por una varianza del 20% por arriba o por debajo (mayor o menor).

Una "cantidad efectiva", "cantidad suficiente" o "cantidad terapéuticamente efectiva" tal como se usa en la presente es una cantidad de un compuesto que es suficiente para efectuar resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados

clínicos. Como tal, la cantidad efectiva puede ser suficiente, por ejemplo, para reducir o mejorar la gravedad y/o la duración de una aflicción o afección o uno o varios de sus síntomas, prevenir el avance de las condiciones relacionadas con una aflicción o afección, prevenir la recurrencia, desarrollo o inicio de uno o varios síntomas asociados con una aflicción o afección o acentuar o mejorar de otro modo el o los efectos preventivos o terapéuticos de otra terapia. Una cantidad efectiva también incluye la cantidad del compuesto que impide o sustancialmente atenúa efectos colaterales no deseables.

Tal como se usa en la presente, y como se entiende en el arte, "tratamiento" es un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, pero sin limitación, alivio o mejora de uno o varios síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, un estado patológico estabilizado (es decir, que no empeora), prevención de la dispersión de la enfermedad, retraso o lentificación del progreso de la enfermedad, mejora o paliación del estado patológico y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar la prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no recibe tratamiento.

La expresión "que lo necesita" hace referencia a la necesidad de alivio sintomático o asintomático de una afección tal como, por ejemplo, psicosis o un trastorno psicótico. El sujeto que lo necesita puede o no estar sometido a un tratamiento para condiciones patológicas relacionadas, por ejemplo, con psicosis o un trastorno psicótico.

El término "portador" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto. Los ejemplos no limitativos de tales portadores farmacéuticos incluyen líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de petróleo, aceite de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de maní, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los portadores farmacéuticos también pueden ser solución fisiológica, goma acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Otros

ejemplos de portadores farmacéuticos apropiados se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (University of the Sciences en Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005) (incorporado en la presente por referencia en su totalidad).

5 Los términos “animal”, “sujeto” y “paciente” tal como se usa en la presente incluyen todos los miembros del reino animal incluyendo, pero sin limitación, mamíferos, animales (por ejemplo, gatos, perros, caballos, cerdos, etc.) y humanos.

10 La expresión “variante isotópica” tal como se usa en la presente implica un compuesto obtenido al sustituir uno o varios hidrógenos en un compuesto original que no comprende átomos de deuterio por átomos de deuterio.

Se reconoce que en la mayoría de los compuestos sintéticos los elementos están presentes en abundancias isotópicas naturales y dan como resultado una incorporación inherente de deuterio. Sin embargo, la abundancia isotópica natural de isótopos de hidrógeno tales como deuterio es inmaterial (aproximadamente 0,015%) respecto del grado de sustitución isotópica estable de compuestos indicados en la presente. Así, tal como se usa en la presente, la designación de un átomo como deuterio en una posición indica que la abundancia de deuterio es significativamente mayor que la abundancia natural de deuterio. Cualquier átomo no designado como un isótopo particular pretende representar cualquier isótopo estable de ese átomo, tal como resultará obvio para el experto en la técnica.

Los compuestos (Y) son variantes isotópicas del compuesto (X).

En algunas formas de realización, los compuestos (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) son variantes isotópicas del compuesto (X).

25 M1 es un sitio de compuesto (X) susceptible a metabolismo; M1 consiste en –CH₂– en la posición 6 de la piperazina del compuesto (X).

M2 es un sitio de compuesto (X) susceptible a metabolismo; M2 consiste en metil unido a N de la piperazina del compuesto (X).

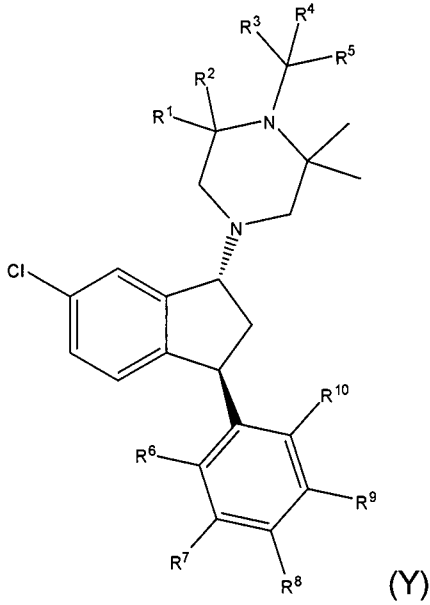
M3 es un sitio de compuesto (X) susceptible a metabolismo; M3 consiste en el grupo fenilo del compuesto (X).

30 El compuesto original es el compuesto químico que es la base para sus derivados obtenidos ya sea por sustitución o fractura, por ejemplo, fractura

metabólica. En el contexto de la presente invención, el compuesto original es el ingrediente farmacéutico activo (API).

En algunas formas de realización, cualquier átomo no designado como deuterio está presente a su abundancia isotópica natural. En algunas formas de realización, cualquier átomo no designado como deuterio está presente en menos del 1% de abundancia isotópica de deuterio.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de la fórmula (Y):



en donde, R¹ – R¹⁰ son, de modo independiente, hidrógeno o deuterio, en donde al menos uno de R¹–R¹⁰ comprende al menos aproximadamente el 50% deuterio o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula (Y) y uno o varios portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

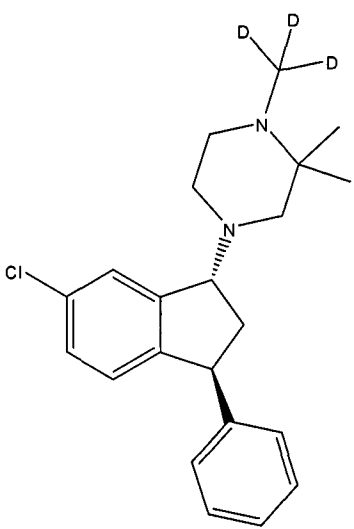
En otro aspecto, la invención proporciona usos de un compuesto de la fórmula (Y) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (Y) en el tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

En otro aspecto más, la invención proporciona la producción de un medicamento que comprende un compuesto de la fórmula (Y) para el tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

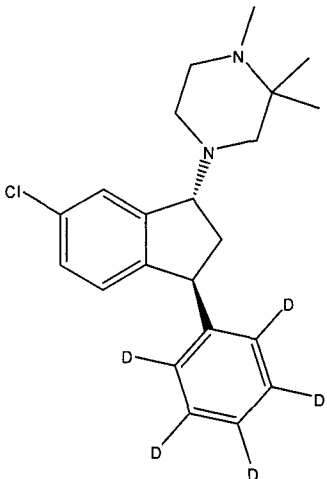
En otro aspecto más, la invención proporciona métodos de tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (Y) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (Y).

En algunas formas de realización, el compuesto es racémico. En algunas formas de realización, el compuesto está enantioméricamente enriquecido.

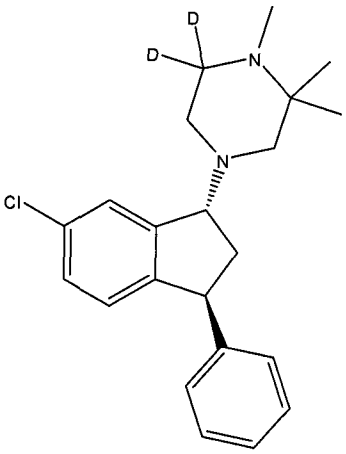
En algunas formas de realización, el compuesto está seleccionado del grupo que consiste en



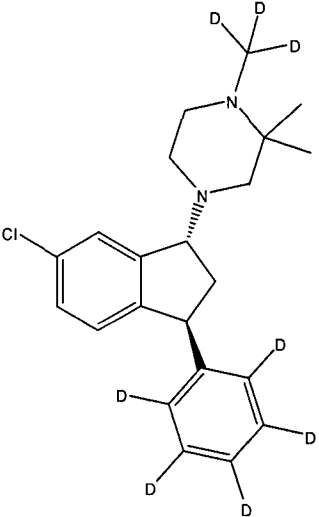
(1R,3S)-(I),



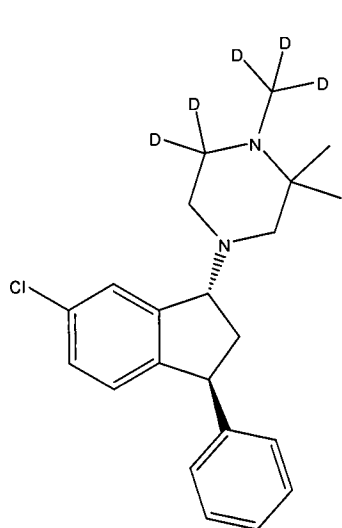
(1R,3S)-(II),



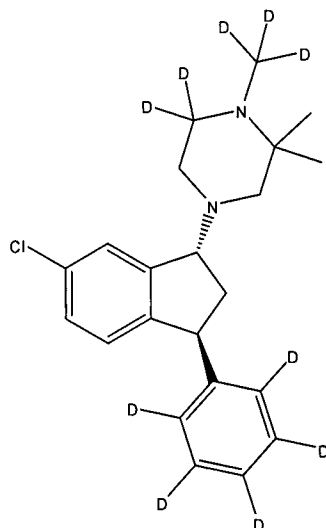
(1R,3S)-(III),



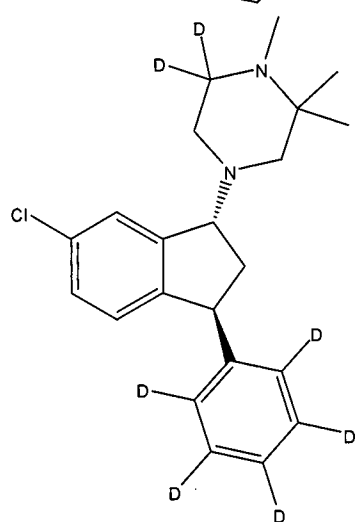
(1R,3S)-(IV),



(1R,3S)-(V),



(1R,3S)-(VI) y



(1R,3S)-(VII).

En algunas formas de realización, R^1 y R^2 comprenden deuterio, R^3-R^5 comprenden deuterio o R^6-R^{10} comprenden deuterio.

5 En algunas formas de realización, R^1 y R^2 comprenden deuterio. En algunas formas de realización, R^1 y R^2 comprenden deuterio y R^3-R^5 comprenden hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^3-R^5 comprenden deuterio. En algunas formas de realización, R^3-R^5 comprenden hidrógeno.

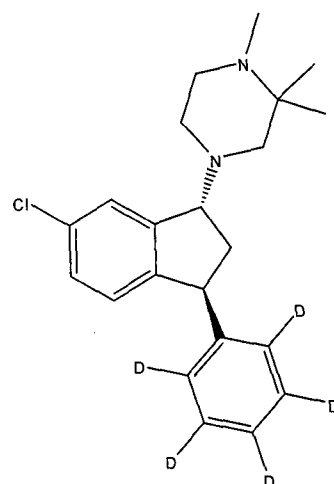
10 En algunas formas de realización, R^6-R^{10} comprenden deuterio. En algunas formas de realización, R^6-R^{10} comprenden deuterio y R^3-R^5 comprenden hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^1-R^5 comprenden deuterio.

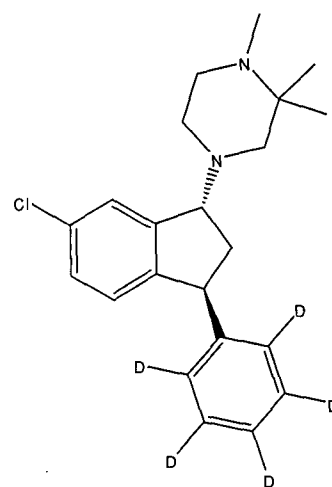
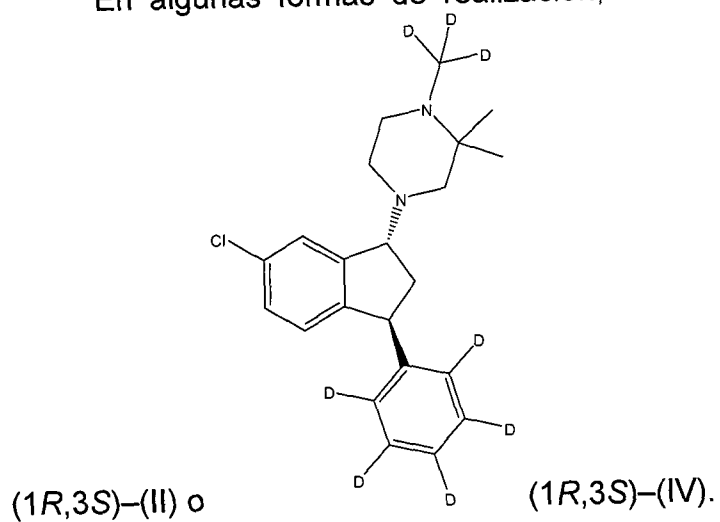
En algunas formas de realización, R^1 , R^2 y R^6-R^{10} comprenden deuterio.

En algunas formas de realización, R^3-R^{10} comprenden deuterio.

En algunas formas de realización, R^1-R^{10} comprenden deuterio.

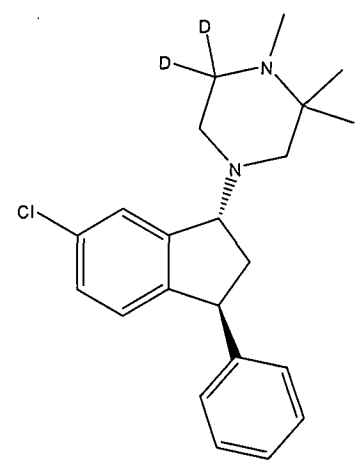


En algunas formas de realización, el compuesto es

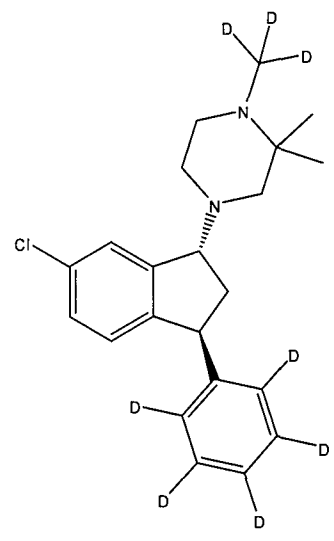


En algunas formas de realización, el compuesto es

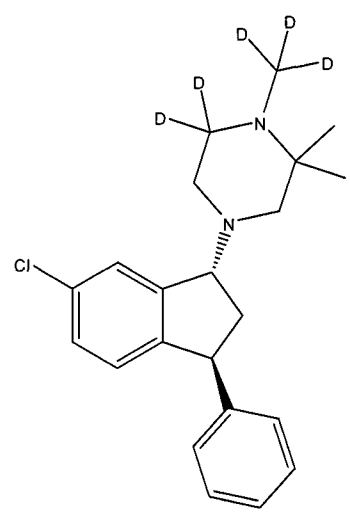
(1R,3S)-(II).



En algunas formas de realización, el compuesto es (1R,3S)–(III).

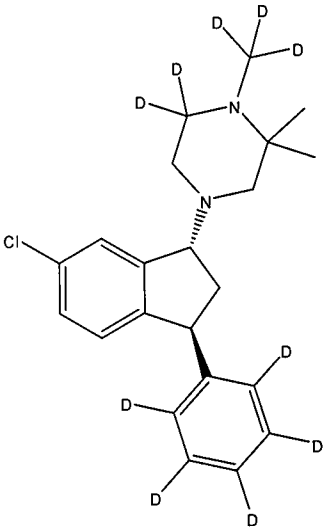


En algunas formas de realización, el compuesto es (1R,3S)–(IV).

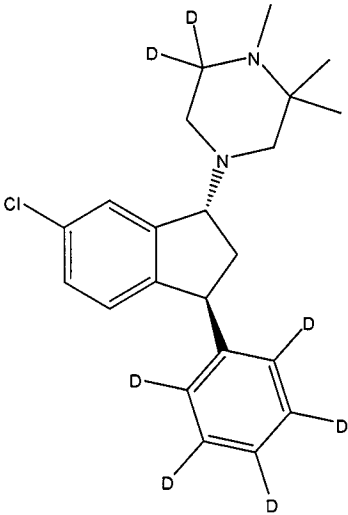


5

En algunas formas de realización, el compuesto es (1R,3S)–(V).



En algunas formas de realización, el compuesto es (1*R*,3*S*)-(VI).



En algunas formas de realización, el compuesto es (1*R*,3*S*)-(VII).

5 En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 75% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

10 En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

15 En algunas formas de realización, al menos aproximadamente el 90% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

En algunas formas de realización, el compuesto es una sal seleccionada del grupo que consiste en fumarato, maleato, succinato y tartrato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de fumarato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de hidrógeno-fumarato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de maleato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de hidrógeno-maleato.

En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de succinato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de hidrógeno-succinato. En algunas formas de realización, el compuesto es una sal de tartrato. En algunas formas de realización, el compuesto es la sal de hidrógeno-tartrato.

En algunas formas de realización, el compuesto es la sal de tartrato de hidrógeno de (1*R*,3*S*)-(IV).

En algunas formas de realización, la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno bipolar o manía en trastorno bipolar. En algunas formas de realización, la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia.

En algunas formas de realización, los métodos también comprenden la administración de uno o varios agentes neurolépticos.

En algunas formas de realización, los usos también comprenden el uso de uno o varios agentes neurolépticos.

En algunas formas de realización, el agente neuroléptico está seleccionado del grupo que consiste en sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

En algunas formas de realización, la administración es oral, sublingual o bucal. En algunas formas de realización, la administración es oral.

En algunas formas de realización, el sujeto es un mamífero. En algunas formas de realización, el sujeto es un roedor, gato, perro, mono, caballo, cerdo, bovino o humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un roedor, gato, perro, mono, bovino o humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un

ratón, rata, gato, perro, mono o humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un ratón, rata, perro, mono o humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un ratón, rata, perro o humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un ratón, rata o un humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un perro o un humano. En algunas formas de realización, el sujeto es un humano.

En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 40% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 50% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 60% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 65% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 70% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 75% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 80% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 85% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 90% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 95% en esa posición. En algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 97% en esa posición. En

algunas formas de realización, la designación de una posición como "D" en un compuesto tiene una mínima incorporación de deuterio de más de aproximadamente el 99% en esa posición.

5 Sales farmacéuticamente aceptables

La presente invención también comprende sales de los compuestos, típicamente, sales farmacéuticamente aceptables. Estas sales incluyen sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales por adición de ácidos incluyen sales de ácidos inorgánicos, así como ácidos orgánicos.

10 Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido fórmico, ácido acético, ácido tricloroacético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido
15 glicólico, ácido itacónico, ácido láctico, ácido metansulfónico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido pirúvico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido pamoico, ácido bismetilensalicílico, ácido etandisulfónico, ácido glucónico, ácido citracónico, ácido aspártico, ácido esteárico,
20 ácido palmítico, EDTA, ácido glicólico, ácido p-aminobenzoico, ácido glutámico, ácido bencensulfónico, ácidos p-toluensulfónicos, ácido teofilinacéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo, 8-bromoteofilina y similares. Otros ejemplos de sales por adición de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales farmacéuticamente aceptables enumeradas en Berge, S. M. et al.,
25 *J. Pharm. Sci.* 1977, 66, 2 y Gould, P. L., *Int. J. Pharmaceutics* 1986, 33, 201-217; cuyos contenidos se incorporan en la presente por referencia.

Por otra parte, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas
30 son consideradas comparables a las formas no solvatadas a los fines de esta invención.

Los títulos y los subtítulos se usan en la presente sólo por conveniencia y no se han de interpretar como limitativos de la invención de modo alguno.

El uso de cualquiera y de todos los ejemplos o términos ilustrativos (incluyendo “por ejemplo”, “por ejemplo” y “tales como”) en la presente memoria descriptiva pretende meramente iluminar mejor la invención y no impone una limitación al alcance de la invención, a menos que se indique otra cosa.

El uso de los términos “un” y “una” y “el” y “la” y referentes similares en el contexto de la descripción de la invención se han de interpretar para cubrir tanto el singular como el plural, a menos que se indique otra cosa en la presente o se contradiga claramente por contexto.

A menos que se indique otra cosa, todos los valores exactos proporcionados en la presente son representativos de los correspondientes valores aproximados (por ejemplo, puede considerarse que todos los valores exactos de ejemplo proporcionados respecto de un factor particular o medición también proporcionan una medición aproximada correspondiente, modificada por “aproximadamente”, de ser apropiado).

La descripción de la presente de cualquier aspecto o aspecto de la invención usando términos tales como “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” o “que contiene” con referencia a un elemento o elementos pretende proporcionar un soporte para un aspecto similar o un aspecto de la invención que “consiste en”, “consiste esencialmente en” o “comprende sustancialmente” ese o esos elementos particulares, a menos que se establezca otra cosa o claramente se contradiga por contexto.

Las síntesis de ejemplo de los compuestos de la invención se pueden lograr fácilmente por medio de métodos descritos, por ejemplo, en las patentes U. S. Nros. 5.807.855; 7.648.991; 7.767.683; 7.772.240; 8.076.342; publicaciones de patentes U. S. Nros. 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; y *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380–4392; cada uno incorporado por referencia en su totalidad. Estos métodos y métodos similares se pueden llevar a cabo usando reactivos y/o intermediarios deuterados y/o

Otros métodos de síntesis de ejemplo incluyen la conversión de indanona A en el intermediario C por tratamiento de 3-bromo-6-cloro-indan-1-ona (A; para referencias acerca de este material, ver: Bøgesø EP 35363 A1 19810909 y Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361; cada uno incorporado por referencia en su totalidad) con una base tal como trietilamina en un solvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente (Esquema 1). La eliminación de la sal de bromhidrato de amina precipitada por filtración y concentración del filtrado dará 6-cloro-inden-1-ona (B). Este material se puede hacer reaccionar con ácido fenil-*d*₅-borónico en presencia de aproximadamente 1 equivalente de una base tal como trietilamina y una cantidad catalítica de una mezcla 1:1 de [Rh(nda)₂]BF₄ (tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I)) y BINAP racémico (2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo) en un solvente apropiado (por ejemplo aproximadamente mezcla de solventes 10:1 de 1,4-dioxano y agua) bajo una atmósfera de argón a temperatura elevada (por ejemplo, aproximadamente 100 °C). La elaboración dará 6-cloro-3-fenil-*d*₅-indan-1-ona racémica (C).

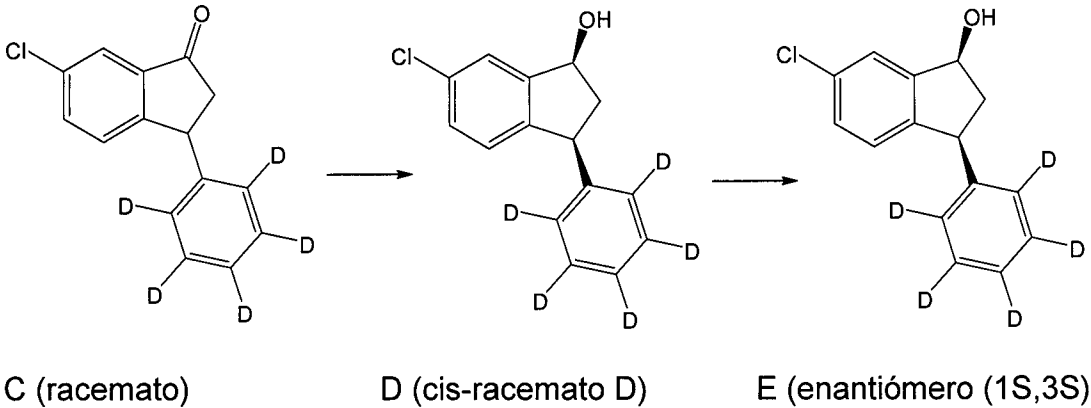
Reagencia A: Sintesi de ejemplo del intermediario B:

A $\longrightarrow$ B $\longrightarrow$ C (racemato)

El tratamiento de 6-cloro-3-fenil-*d*₅-indan-1-ona (C) con una base reductiva tal como borhidruro de sodio (~2 equivalentes) en una mezcla ~10:1 de solventes de tetrahidrofurano y agua a baja temperatura (aproximadamente -15 °C) dará la reducción del grupo carbonilo en el correspondiente alcohol (Esquema 2). La elaboración dará cis-6-cloro-3-fenil-indan-1-ol racémico (D). El tratamiento de este material con butirato de vinilo (aproximadamente 5 equivalentes) y Novozym

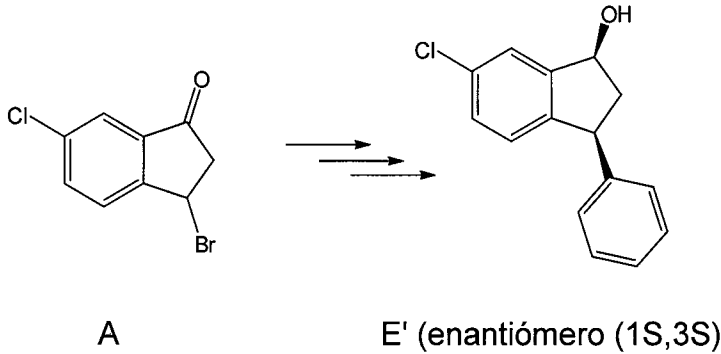
435® en un solvente tal como éter di-iso-propílico a temperatura ambiente dará (1S,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-ol (E) después de la elaboración.

Esquema 2. Síntesis de ejemplo del intermediario E.



De modo alternativo, la realización de la secuencia de A a E usando ácido fenilborónico o 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-[1,3,2]dioxaborolano en lugar de 4,4,5,5-tetrametil-2-d₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolano llevará a (1S,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-ol (E') (Esquema 3).

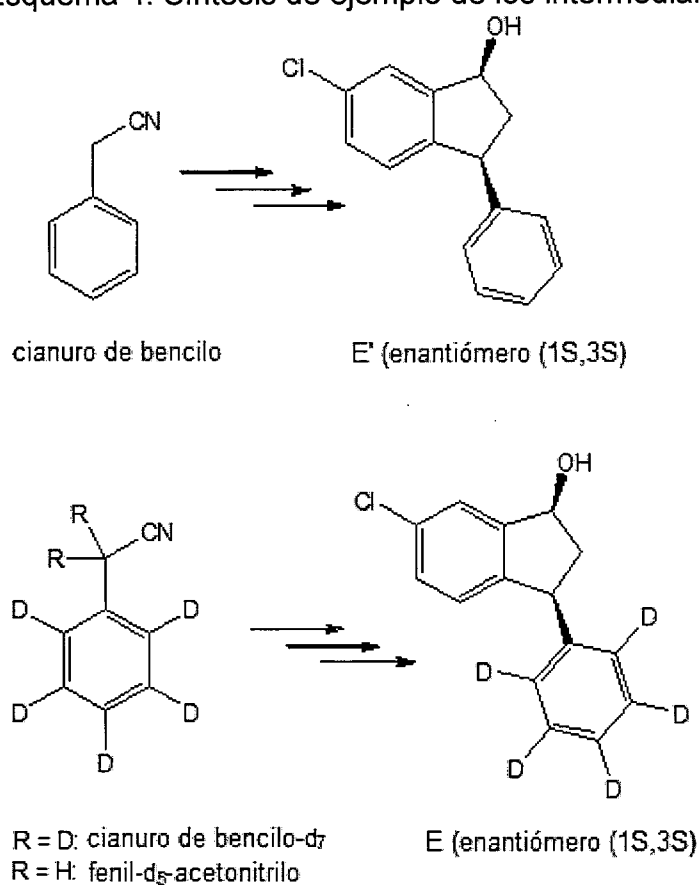
Esquema 3. Síntesis de ejemplo del intermediario E'.



Se revelan otros métodos de síntesis alternativos para obtener E' en la literatura de patentes (Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen WO2006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane, Dahl, Howells, Lingsø, Mow WO2005/016901 A1; cada uno incorporado a la presente por referencia en su totalidad). Estos procedimientos se basan en cianuro de bencilo como uno de los sustratos. Usando cianuro de bencilo-d₇ (asequible en el comercio de Aldrich, catálogo N.º 495840) o fenil-d₅-acetonitrilo (asequible en el comercio de Aldrich catálogo N.º 495859 o de CDN catálogo N.º D-5340 o de Kanto catálogo N.º 49132-27) el mismo procedimiento puede llevar a E (Esquema 4). Como alternativas a las

fuentes comerciales, se pueden preparar cianuro de bencilo- d_7 y fenil- d_5 -acetonitrilo a partir de cianuro de sodio y cloruro de bencilo- d_7 (asequible en el comercio de Aldrich, catálogo N.º 217336) y cloruro de bencilo-2,3,4,5,6- d_5 (asequible en el comercio de Aldrich, catálogo N.º 485764), respectivamente.

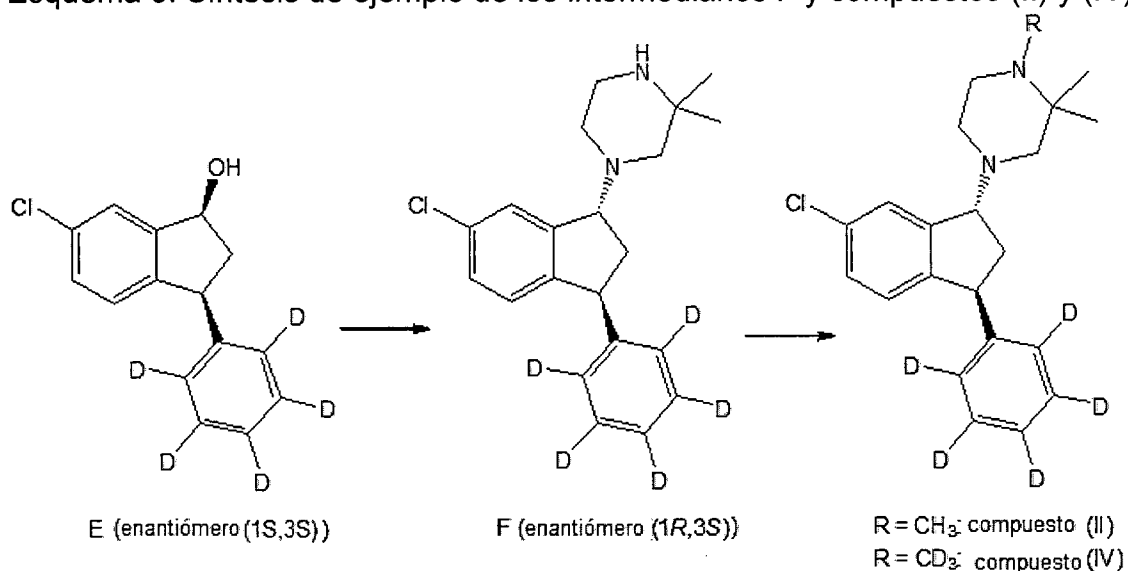
5 Esquema 4. Síntesis de ejemplo de los intermediarios E y E'.



El tratamiento de E con aproximadamente 4 equivalentes de di-isopropiletilamina y aproximadamente 2 equivalentes de anhídrido metansulfónico en tetrahidrofurano a aproximadamente $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ seguido de lento calentamiento hasta aproximadamente $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ y posterior tratamiento con aproximadamente 4 equivalentes de 2,2-dimetil-piperazina llevará a la formación de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil- d_5 -indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (F) que se puede purificar después de la reacción (Esquema 5). De modo alternativo, se puede convertir el alcohol E en el cloruro correspondiente, predominantemente con retención de la configuración a C1 llevando a (1S,3S)-1-cloro-3- d_5 -fenil-indano (E''); de modo similar, E' se puede convertir en (1S,3S)-1-cloro-3-fenil-indano (E'''). El cloruro E'' se puede hacer reaccionar con 2,2-dimetil-piperazina para obtener F. La etapa final se puede llevar a cabo tal como se describe para la preparación de compuesto (I)•sal de ácido butandioico por uso de

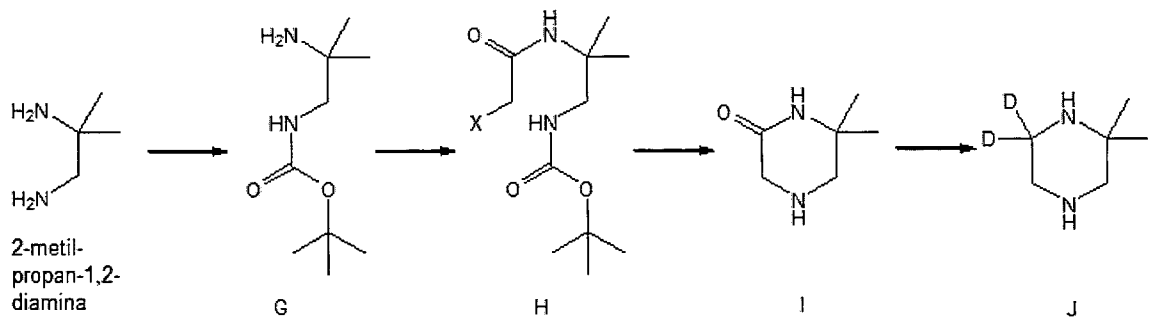
yodometano para dar el compuesto (II) o d_3 -yodometano para dar el compuesto (IV), respectivamente. De modo alternativo, tal como se describe más abajo, el grupo metilo o el grupo d_3 -metilo se puede instalar calentando a reflujo en HCHO/HCOOH o DCDO/DCOOD, respectivamente.

5 Esquema 5. Síntesis de ejemplo de los intermediarios F y compuestos (II) y (IV).



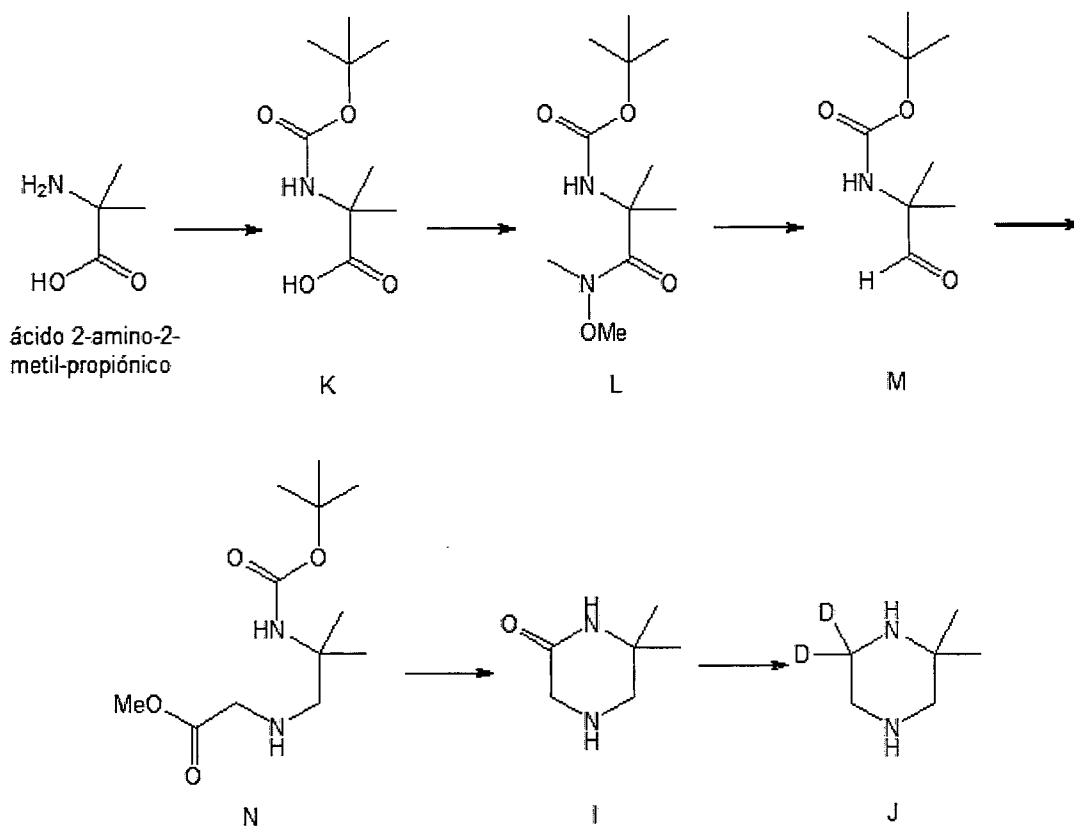
El éster ter-butílico del ácido (2-Amino-2-metil-propil)-carbámico (G) se puede preparar a partir de 2-metil-propan-1,2-diamina y di-ter-butildicarbonato (alternativamente, G se reivindica como asequible en el comercio: catálogo Prime N.º POI-1362-MB4; catálogo Rovatin N.º NX45401). La reacción de G con un haluro de haloacetilo tal como cloruro de cloroacetilo o bromuro de bromoacetilo dará éster ter-butílico del ácido [2-(2-cloro-acetilamino)-2-metil-propil]-carbámico o éster ter-butílico del ácido [2-(2-bromo-acetilamino)-2-metil-propil]-carbámico (H), respectivamente (Esquema 6). El tratamiento de una variante de H con ácido seguido de base llevará a la formación de 6,6-dimetil-piperazin-2-ona (I). Este material se puede reducir a 2,2-dimetil-5,5- d_2 -piperazina (J) por tratamiento con deuteruro de litio y aluminio.

Esquema 6. Síntesis de ejemplo de intermediario J.



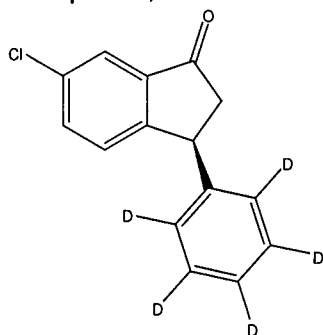
De modo alternativo, J se puede preparar a partir de ácido 2-amino-2-metil-propiónico. La reacción de ácido 2-amino-2-metil-propiónico y di-ter-butildicarbonato dará ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (K) (Esquema 7). La funcionalidad ácida se puede convertir en la correspondiente amida de Weinreb por reacción con *O,N*-dimetil-hidroxiclamina en presencia de un reactivo de acoplamiento apropiado tal como hexafluorofosfato metanamino de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) para obtener éster ter-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-1-metil-etil]-carbámico (L). La reducción selectiva de la amida de Weinreb lleva a éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico (M). La aminación reductiva que incluye aldehído M y éster metílico del ácido amino-acético se puede usar para preparar éster metílico del ácido (2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acético (N). El tratamiento de carbamato-éster N con un ácido apropiado, como ácido trifluoroacético, llevará a la formación de piperazinona I que, después del tratamiento con deuteruro de litio y aluminio, da piperazina J.

Esquema 7. Síntesis alternativa de ejemplo del intermediario J.



Usando J en lugar de 2,2-dimetil-piperazina tal como se describe para la conversión de E en los compuestos (II) y (IV) llevará a los compuestos (VI) y el compuesto (VII), respectivamente. De modo similar, usando E' y J en lugar de 2,2-dimetil-piperazina y E llevará al compuesto (III) y al compuesto (V).

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso para la preparación del



compuesto (S)-(XV) que comprende el tratamiento del compuesto (XIV) con [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

En otro aspecto, la invención proporciona un proceso de preparación del compuesto (1R,3S)-(IV) tartrato que comprende el tratamiento de *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃), 2, 2-trimetil-piperazina racémica con ácido L-(+)-tartárico.

En algunas formas de realización, la *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃), 2, 2-trimetil-piperazina racémica se genera a partir de su correspondiente sal de succinato.

En algunas formas de realización, el succinato racémico de *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃), 2, 2-trimetil-piperazina se genera a partir de la sal de maleato de *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina racémica.

En algunas formas de realización, la acetofenona-d₅ se convierte en un éter enólico. En algunas formas de realización, el éter enólico es un éter sililenólico. En algunas formas de realización, el éter enólico de acetofenona-d₅ se convierte en el correspondiente boronato de vinilo. En algunas formas de realización, el éter enólico de acetofenona-d₅ se trata con bis(pinacolato)diboro. En algunas formas de realización, el boronato de vinilo se trata con 2-halo-5-clorobenzaldehído.

En algunas formas de realización, los compuestos existen como racematos.

En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 70% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 75% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 80% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 85% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 90% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 92% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 95% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 97% de exceso enantiomérico. En algunas formas de realización, los compuestos existen en más de aproximadamente el 99% de exceso enantiomérico.

Composiciones farmacéuticas

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

5 Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o en combinación con portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, ya sea en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden formular con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables, así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocidos de acuerdo con técnicas convencionales tales como las reveladas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21th Edition (University of the Sciences in Philadelphia, ed., Lippincott Williams & Wilkins 2005). Otras composiciones de ejemplo de los compuestos de la invención se describen, por ejemplo, en las patentes U. S. Nros. 5.807.855; 7.648.991; 7.767.683; 7.772.240; 8.076.342; las publicaciones de patentes U. S. Nros. 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; y *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380–4392; cada uno incorporado por referencia en su totalidad.

Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para administrar por medio de cualquier ruta apropiada tal como la vía oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual) y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica). Se apreciará que la vía dependa de la condición general y la edad del sujeto por tratar, la naturaleza de la afección por tratar y el ingrediente activo.

La dosis diaria de los compuestos de la invención, calculada como la base libre, es, de forma apropiada, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 160 mg/día, de forma más apropiada, de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg, por ejemplo con preferencia de aproximadamente 2 a aproximadamente 55, tal como de aproximadamente 2 a aproximadamente 15 mg, por ejemplo de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a

aproximadamente 500 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 400 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 300 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 160 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 60 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 30 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 2 mg a aproximadamente 15 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 10 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 60 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 50 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 40 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 30 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 20 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 10 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 5 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 3 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 2 mg. En algunas formas de realización, la dosis diaria es de aproximadamente 1 mg.

Para las vías parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, las dosis típicas están en el orden de la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan en general como la sustancia libre o como una de sus sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados se describen en la presente.

En algunas formas de realización, la composición comprende una ciclodextrina. En algunas formas de realización, la composición comprende una

ciclodextrina en agua. En algunas formas de realización, la ciclodextrina es hidroxipropil- β -ciclodextrina. En algunas formas de realización, la composición comprende hidroxipropil- β -ciclodextrina en agua.

5 Tratamiento de trastornos

La invención también se refiere al uso médico de compuestos de la presente invención, tal como para el tratamiento de una enfermedad en el sistema nervioso central, incluyendo psicosis, en particular esquizofrenia u otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, tales como, por ejemplo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, así como otros trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos, por ejemplo trastorno bipolar, tal como manía en trastorno bipolar. Compuestos y/o composiciones de la invención también se pueden usar en el tratamiento de trastornos tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes U. S. Nros. 5.807.855; 7.648.991; 7.767.683; 10 7.772.240; 8.076.342; publicaciones de patentes U. S. Nros. 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; y *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380–4392; cada uno incorporado por referencia en su totalidad. La invención también se refiere al uso médico de compuestos de la presente invención como terapia combinada junto con otros agentes terapéuticos 15 tales como los descritos, por ejemplo, en las patentes U. S. Nros. 5.807.855; 7.648.991; 7.767.683; 7.772.240; 8.076.342; publicaciones de patente U. S. Nros. 2008/0269248; 2010/0069676; 2011/0178094; 2011/0207744; WO 2005/016900; EP 0 638 073; y *J. Med. Chem.* 1995, 38, 4380–4392; cada uno incorporado por 20 referencia en su totalidad.

Se reconocerá que una o varias características de cualquiera de las formas de realización reveladas en la presente se puedan combinar y/o reordenar dentro del alcance de la invención para producir otras formas de realización que también están dentro del alcance de la invención.

Los expertos en el arte reconocerán o serán capaces de determinar, usando 30 no más que la experimentación de rutina, muchos equivalentes a las formas de

realización específicas de la invención descritas en la presente. Estos equivalentes pretenden estar dentro del alcance de la presente invención.

La invención se describe también por medio de los siguientes ejemplos no limitativos.

5

EJEMPLOS

Se proporcionan ejemplos a continuación para facilitar una comprensión más completa de la invención. Los siguientes ejemplos ilustran los modos de ejemplo para hacer y poner en práctica la invención. Sin embargo, el alcance de la invención no está limitado a formas de realización específicas reveladas en estos ejemplos, que sólo figuran con fines ilustrativos, dado que se pueden utilizar métodos alternativos para obtener similares resultados.

10

La purificación de compuestos por cromatografía se refiere a la aplicación de cromatografía de gel de sílice usando cromatografía flash manual o cromatografía flash automatizada, típicamente realizada usando gradientes de eluyente de heptanos a acetato de etilo o mezclas de acetato de etilo, trietilamina y metanol.

15

Descripción de métodos de LCMS

Los compuestos (I), (II), (III), (IV), (V), (VI) y (VII) se caracterizaron por LCMS usando los siguientes métodos (Tabla 1):

20

Tabla 1: Métodos para análisis de LCMS

Métodos WXV-AB5, WXV-AB10 y WXV-AB30	
Equipamiento	Sistema Agilent 1100 LCMS con detector ELS [método WuXyAB25 sistema Agilent 1200 LCMS con detector ELS]
	Bomba G1311A
	Desgasificador G1379A
	Automuestreador G1367A
	de placas con cavidades

	Horno en columna	G1316A
	DAD	G1315B
	MSD	G1946C o G1956A [método WuXyAB25 6110]
	ELSD	Alltech ELSD 800 [método WuXyAB25 Aligent1200]
Columna	YMC ODS–AQ [método WuXyAB25 Agilent TC–C18]	
	Tamaño de partícula	5 micrómetros
	Tamaño de poro	12 nm
	Dimensión	50 * 2,0 mm ID [método WuXyAB25 50*2,1 mm ID]
Volumen de inyección	2 microL	
Temperatura de la columna	50 °C	
Flujo	0,8 mL/min	
Fases móviles	A	0,1% de TFA en agua
	B	0,05% de TFA en acetonitrilo
	Tiempo de corrida total	4,5 min
	Gradiente	lineal
Detección UV	Longitud de onda	254 nm
Detección ELSD	Temperatura:	50 °C
	Presión de gas:	3,2 bar
	Tiempo	Gradiente
WXV–AB05	0 min	95 % de A 5% de B
	3,5 min	0% de A 100% de B
	3,55 min	95% de A 6% de B

WXV-AB10	0 min	90% de A 10% de B
	3,4 min	100% de B
	3,5 min	100% de B
	3,51 min	90% de A 10% de B
WXV-AB30	0 min	70% de A 30% de B
	3,2 min	0% de A 100% de B
	3,5 min	0% de A 100%B
	3,55 min	70% de A 30% de B
WuXyAB25	0 min	75% de A 25% de B
	3,4 min	0 % de A 100% de B
	4 min	0 % de A 100% de B
	4,01 min	75% de A 25% de B
	4,5 min	75% de A 25% de B

Método 131

Equipamiento	Sciex API150EX equipado con fuente APPI que opera en modo iónico positivo	
	Se corrieron LC-MS en un Sciex API150EX equipado con fuente APPI que operaba en modo iónico positivo. La HPLC consistía en bombas Shimadzu LC10-ADvp LC, detector SPD-M20A PDA (que operaba a 254 nM) y controlador de sistema SCL-10A. El automuestreador era Gilson 215,	
	Automuestreador	Gilson 215
		Jones Chromatography
	Horno de columna	7990R
	ELSD	Sedere Sedex 85
Columna	Waters Symmetry C-18	
	Tamaño de partícula	3,5 micrómetros

	Dimensión	30 * 4,6 mm ID
Volumen de inyección	10 microL	
Temperatura de la columna	60 °C	
Flujo	3,0 mL/min	
Fases móviles	A	0,05% de TFA en agua
	B	0,05% de TFA en metanol
	Tiempo total de corrida	2,8 min
	Gradiente	no lineal
Detección UV	Longitud de onda	254 nm
Detección ELSD	Temperatura:	50 °C
	Presión de gas:	4,4 bar
	Tiempo	Gradiente
	0,01 min	17% de B en A
	0,27 min	28% de B en A
	0,53 min	39% de B en A
	0,80 min	50% de B en A
	1,07 min	59% de B en A
	1,34 min	68% de B en A
	1,60 min	78% de B en A
	1,87 min	86% de B en A
	2,14 min	93% de B en A
	2,38 min	100% de B
	2,40 min	17% de B en A
	2,80 min	17% de B en A

Descripción de métodos de HPLC quiral

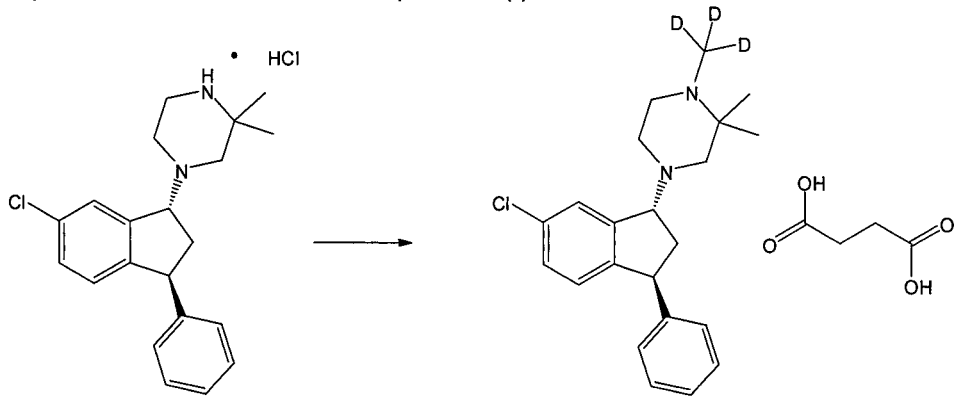
La pureza enantiomérica se ensayó en un sistema de Hewlett Packard serie 1100 equipado con un detector de montaje de diodos y usando ChemStation para LC Rev. A.08.03[847]. Los parámetros del método de HPLC se describen en la siguiente tabla (Tabla 2). El compuesto (X) tiene un tiempo de retención de aproximadamente 13,6–13,7 min mientras que su enantiómero, 4–((1S,3R)–6–cloro–3–fenil–indan–1–il)–1,2,2–trimetil–piperazina, se eluye a 8,5–8,6 min.

Tabla 2: Métodos de análisis de HPLC quiral

Preparación de la muestra	1–3 mg/mL en hexano/2–propanol (80/20 v/v)
Columna:	Chiralpak ADH 5 microm 250 x 4,6 mm
Temperatura de la columna (°C):	30
Inyección (microL):	5
Detección: longitud de onda, ancho de banda (nm):	240, 8
Tiempo total de corrida	30 min
Tasa de flujo (mL.min ⁻¹):	0,6
Fase móvil	hexano/2–propanol/dietilamina/ácido propiónico 90/10/0,2/2

Ejemplo 1 Preparación de 4–((1R,3S)–6–cloro–3–fenil–indan–1–il)–1–metil–d₃–2,2–dimetil–piperazina•ácido butandioico (compuesto (I)•sal de ácido butandioico).

Esquema 8. Síntesis del compuesto (I).



clorhidrato de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-3,3-dimetil-piperazina
(clorhidrato del compuesto (XI))

5

Clorhidrato de 1-((1R,3S)-6-Cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (11,1 g) se disolvió en una mezcla de tolueno (74 mL) y agua (74 mL). La preparación de clorhidrato de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina se revela en la literatura de patentes (Dahl, Wøhlk Nielsen, Suteu, Robin, Brøsen WO2006/086984 A1; Bang-Andersen, Bøgesø, Jensen, Svane, Dahl, Howells, Lingsø, Mow WO2005/016901 A1; cada uno incorporado por referencia en su totalidad). 12,0 M de hidróxido de potasio en agua (5,38 mL), bromuro de tetra-*N*-butilamonio (1,42 g) y *d*₃-yodometano (catálogo Aldrich # 176036; 2,4 mL) se añadieron y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas (Esquema 8). La mezcla se filtró a través de un filtro de vidrio en un embudo de separación. El sólido en el filtro se lavó con tolueno (50 mL) en el embudo de separación. La capa acuosa se extrajo con tolueno (100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con amoníaco acuoso concentrado (100 mL) y posteriormente con agua (100 mL) antes de secar sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite ligeramente amarillo. El aceite se enfrió hasta -78 °C al vacío que solidificó el aceite. Después de calentar hasta temperatura ambiente, el aceite se volvió un semisólido.

10

15

20

Este material se disolvió en acetona (30 mL); en un recipiente separado, se suspendió un ácido butandioico (3,46 g) en acetona (30 mL) y se calentó a reflujo (no todo el diácido se disolvió). La suspensión ácida se añadió a la solución del producto crudo y acetona adicional (50 mL) se añadió al residuo de ácido butandioico y luego se vertió en solución. La mezcla se agitó durante la noche. Se produjo una precipitación parcial durante la noche y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en acetona (70 mL) y se calentó a reflujo y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas.

25

30

La mezcla se filtró para dar 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazina•ácido butandioico (compuesto (I)•sal de ácido butandioico; 7,61 g). LC-MS (método 131): RT(UV) 1,57 min; UV/ELS pureza 100%/100%; masa observada 358,0. Incorporación de tres átomos de deuterio >99 %. El espectro ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró un hepteto alrededor de 36,4 ppm correspondiente al sitio metabólico M2 deuterado; esta señal colapsó en un singulete en el espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

Ejemplo 2 Método de preparación alternativo de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazina•ácido butandioico (compuesto (I)•sal de ácido butandioico)

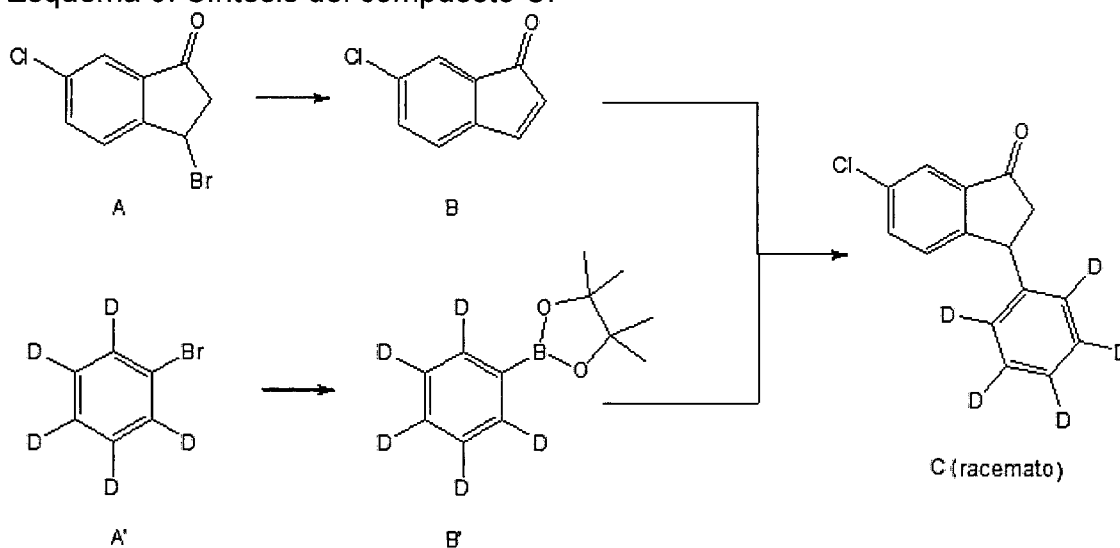
La base libre de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina se preparó a partir de la sal de clorhidrato correspondiente dividiendo 23,4 g de la sal entre una mezcla de agua (100 mL), hidróxido de potasio acuoso concentrado (40 mL) y tolueno (250 mL). La capa orgánica se lavó con una mezcla de agua (50 mL) e hidróxido de potasio acuoso concentrado (10 mL). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con tolueno (75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar la base libre de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (21,0 g) en forma de un aceite incoloro. Este material se disolvió en una mezcla de tolueno (150 mL) y agua (150 mL), antes de añadir hidróxido de potasio acuoso 12,0 M (11,3 mL), bromuro de tetra-*N*-butilamonio (2,98 g) y d_3 -yodometano (4,9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas.

La elaboración y la purificación se realizaron tal como se describió con anterioridad y dio como resultado 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazina•ácido butandioico (compuesto (I)•sal de ácido butandioico; 14,34 g; 48,9%).

Ejemplo 3 Preparación de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil- d_5 -indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina (compuesto (II)) y 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil- d_5 -indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazina (compuesto (IV)).

A una solución del compuesto A (57 g) en tetrahidrofurano (600 mL) se añadió trietilamina (30 mL) gota a gota durante 30 min. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se reprecipitó en éter dietílico para obtener el compuesto B (31 g) en forma de un sólido amarillo. A una solución de compuesto de ácido fenil- d_5 -borónico (25 g) en 1,4-dioxano/agua (900 mL/ 90 mL) se añadió [Rh(ndb)₂]BF₄ (1,3 g), BINAP racémico (2,1 g) y trietilamina (14 mL), luego la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 horas bajo N₂. A continuación, el compuesto indenona (19 g) se añadió y la mezcla resultante se calentó hasta 100 °C durante 3 horas. El sólido precipitado se filtró. El filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía para obtener indanona C (10 g).

Esquema 9. Síntesis del compuesto C.



13,4 kg de 3-Bromo-6-cloro-indan-1-ona (A; para referencias a este material, ver: Bøgesø EP 35363 A1 19810909 y Kehler, Juhl, Püschl, WO 2008025361; cada uno incorporado por referencia en su totalidad) se disolvieron en tetrahidrofurano (170,8 L) y la solución se enfrió hasta 0–5 °C (Esquema 9). Trietilamina (9,1 L) se añadió durante 0,5 h. La mezcla se agitó a 0–5 °C durante 5 horas antes de añadir una porción adicional de trietilamina (2,48 L) durante 0,5 horas y la agitación se continuó durante 2 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta 30 L antes de añadir *n*-heptano (102 L). El volumen se redujo a 60 L. Se añadió más *n*-heptano (203 L) y la mezcla se agitó durante 1 hora. El gel de

sílice (17,2 kg) se añadió. La mezcla se filtró y el sólido residual se lavó con *n*-heptano (100 L). Los filtrados combinados se concentraron hasta 30 L y se agitaron a 0–5 °C durante 1 hora. La mezcla se centrifugó y el sólido residual se secó para obtener 6-cloro-inden-1-ona (compuesto B; 2,42 kg) suficientemente puro para la siguiente etapa.

2-Metil-tetrahidrofurano (85 L) y *N,N*-dimetilacetamida (12,4 L) se añadieron a un reactor seguido de acetato de potasio (10,9 kg) y bis(pinacolato)diboro (14,8 kg). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas. Pd(dppf)Cl₂-DCM (0,91 kg) se añadió seguido de bromobenceno-*d*₅ (9,0 kg) y 2-metil-tetrahidrofurano (12,2 L). La mezcla se calentó hasta 80–85 °C durante 3 horas, antes de reducir la temperatura hasta temperatura ambiente. La mezcla cruda se filtró por kieselguhr y gel de sílice. La torta filtrante se lavó con 2-metil-tetrahidrofurano (31 L). Los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 25 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 35 °C. *n*-Heptano (52 L) y NaHCO₃ acuoso al 7% (31 L) se añadieron y la mezcla se agitó durante 0,5 horas. La capa orgánica se agitó con NaHCO₃ acuoso al 7% (31 L) durante 0,5 horas. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con *n*-heptano (22 L) durante 0,5 horas. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso al 25% (50 L) durante 0,5 horas. La capa orgánica se concentró mientras se mantenía la temperatura a menos de 35 °C para obtener 4,4,5,5-tetrametil-2-*d*₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolano (compuesto B'; 10,5 kg) suficientemente puro para la siguiente etapa.

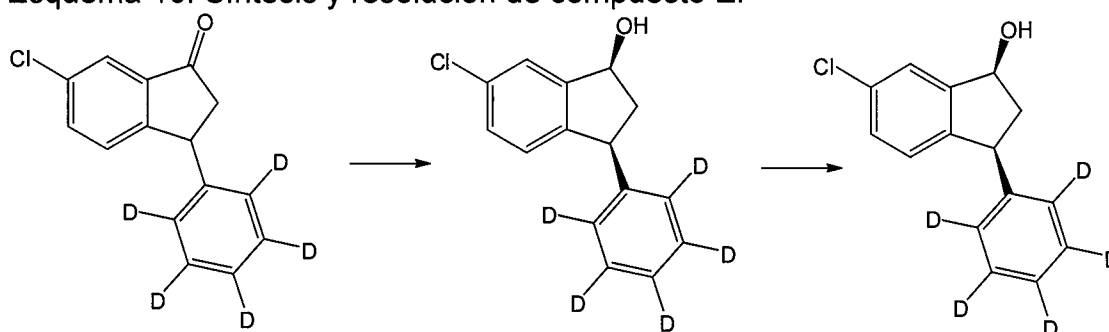
A un reactor se añadió secuencialmente 1,4-dioxano (85 L), 6-cloro-inden-1-ona (compuesto B; 9,09 kg preparado de una manera similar a la descrita con anterioridad), 1,5-ciclooctadieno (0,2 L), tetrafluoroborato de bis(norbornadieno)rodio (I) (0,52 kg), trietilamina (5,5 L), 4,4,5,5-tetrametil-2-*d*₅-fenil-[1,3,2]dioxaborolano (compuesto B'; 6,5 kg) y 1,4-dioxano (26 L). La mezcla se calentó hasta 48–53 °C y se agitó a esa temperatura durante 5 horas. La reacción se neutralizó por adición de HCl acuoso 2 M (13 kg). A continuación, *n*-heptano (110 L), éter metil ter-butilico (32 L) y agua (90 L) se añadieron y la mezcla resultante se agitó durante 0,3 horas. La capa orgánica se lavó con agua (90 L) durante 0,3 horas. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con una mezcla de éter metil ter-butilico (30 L) y *n*-

heptano (57 L) durante 0,3 horas. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de gel de sílice (13 kg). La torta filtrante se lavó con una mezcla 2:1 de *n*-heptano y éter metil ter-butílico (19,5 kg). El filtrado se concentró hasta aproximadamente 25 L. *n*-Heptano (45 L) se añadió y el volumen se redujo a aproximadamente 25 L. *n*-Heptano (45 L) se añadió y el volumen se redujo a aproximadamente 35 L. La mezcla se agitó a 0–5 °C durante 3 horas. La mezcla se centrifugó y el sólido residual se secó para obtener 6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ona racémica (compuesto C; 8,4 kg) suficientemente puro para la siguiente etapa.

Tetrahidrofurano (90 L) se añadió a un reactor seguido de agua (10 L) y 6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ona (compuesto C; 7,73 kg) (Esquema 10). La mezcla se enfrió hasta –35 – –30 °C. Borhidruro de sodio (1,5 kg) se añadió en porciones mientras se mantenía la temperatura a –35 – –30 °C. La mezcla resultante se agitó a –35 – –30 °C durante 5 horas antes de dejarla calentar hasta temperatura ambiente. El exceso de borhidruro de sodio se neutralizó por adición de HCl acuoso 2 M (7,6 kg) mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. El agua (17 L) y éter metil ter-butílico (67 L) se añadieron y la mezcla se agitó durante 0,3 horas. La capa acuosa se extrajo con éter metil ter-butílico (39 L) durante 0,3 horas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (36 kg) durante 0,3 horas. La capa orgánica se filtró a través de gel de sílice (6,4 kg). La torta filtrante se lavó con éter metil ter-butílico (20 L). Los filtrados combinados se concentraron hasta aproximadamente 30 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. *n*-Heptano (55 L) se añadió y la mezcla resultante se concentró hasta aproximadamente 30 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. La mezcla resultante se agitó a 0–5 °C durante 2 horas. La mezcla se centrifugó y la torta filtrante se lavó con *n*-heptano (12 L) antes de volverla a centrifugar. El sólido residual se secó para obtener D crudo. 4,87 kg de este material se disolvió en éter metil ter-butílico (20 L) y se secó sobre Na₂SO₄ (2 kg) durante 0,25 horas. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con éter metil ter-butílico (4,4 L). El filtrado combinado se concentró hasta aproximadamente 20 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. *n*-Heptano (32 L) se añadió y la mezcla era de hasta aproximadamente 25 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. *n*-

Heptano (16 L) se añadió y la mezcla era de aproximadamente 20 L mientras se mantenía la temperatura a menos de 45 °C. El sólido se filtró y se secó para obtener *cis*-6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ol racémico (compuesto D; 4,99 kg) suficientemente puro para la siguiente etapa.

5 Esquema 10. Síntesis y resolución de compuesto E.



C (racemato) D (racemato *cis*) E (enantiómero 1S,3S)

A una solución de *cis*-6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ol racémico (compuesto D; 50 g) en 2-isopropoxipropano (200 mL) se añadió butirato de vinilo (120 mL) y Novozym-435 (15 g). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 días. El sólido se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener (1S,3S)-6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ol (compuesto E; 13 g) suficientemente puro para la siguiente etapa.

A una solución de (1S,3S)-6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-ol (compuesto E; 7 g) en THF (100 mL) se trató con SOCl₂ (6,6 g) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener el cloruro intermediario (7,5 g). 3,5 g de este material se disolvió en 2-butanona (50 mL) y se hizo reaccionar con 2,2-dimetil-piperazina (1,7 g) en presencia de K₂CO₃ (2,7 g) a reflujo durante la noche. El sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa en un instrumento Shimadzu FRC-10A equipado con una columna Synergy C18 (250mm*50mm, 10 microm) usando agua y acetonitrilo (con 0,1% de TFA, v/v) como el eluyente para obtener 1-((1R,3S)-6-cloro-3-*d*₅-fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (compuesto F; 2,6 g) suficientemente puro para la siguiente etapa.

A una solución de 1-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (compuesto F; 2,2 g) en HCHO/HCOOH (3 mL/3 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina (compuesto (II); 1,89 g). LC-MS (método WXV-AB05): RT(UV) 2,43 min; UV/ELS pureza 95,1%/99,6%; masa observada 360,2. Incorporación de cinco átomos de deuterio >95 %. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró tres tripletes alrededor de 126,1, 127,2 y 128,2 ppm correspondientes a los sitios metabólicos M3 deuterados; estas señales colapsaron en tres singuletes en el espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

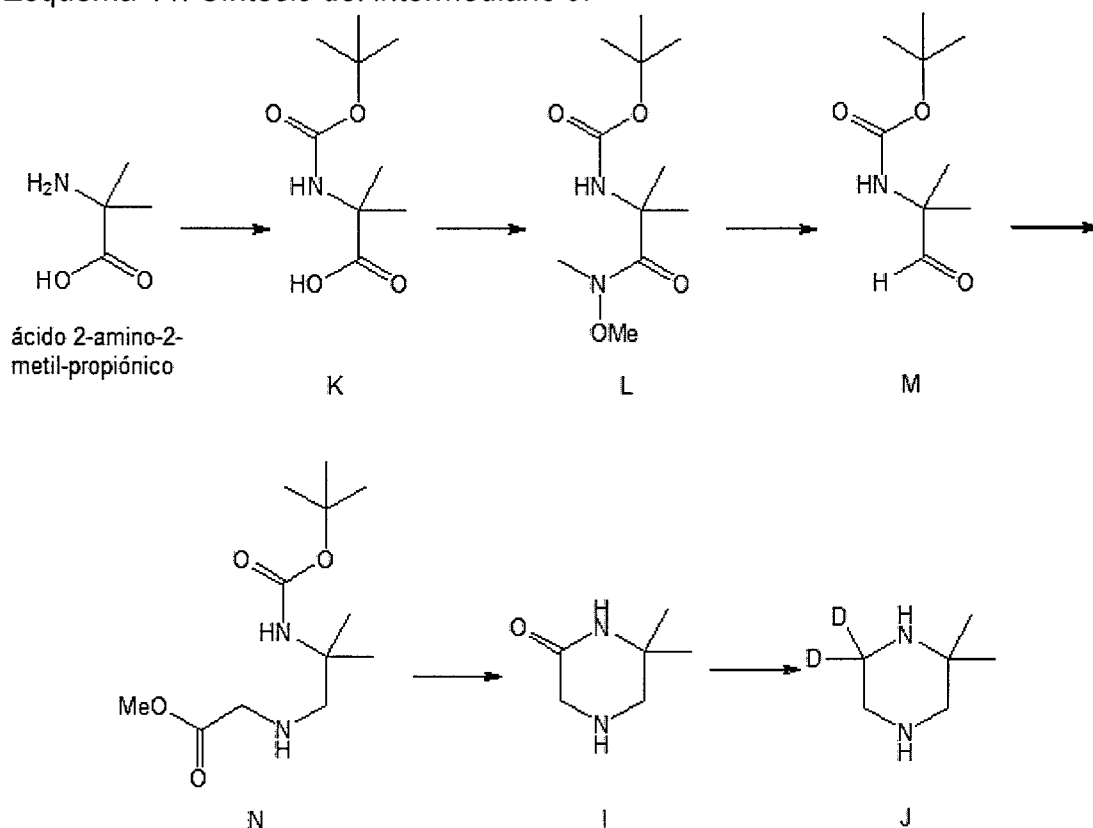
A una solución de 1-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina (compuesto F; 3,0 g) en DCDO/DCOOD (4 mL/4 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió en acetato de etilo y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-1- d_3 -metil-2,2-diimetil-piperazina (compuesto (IV); 2,14 g). LC-MS (método WXV-AB10): RT(UV) 2,06 min; UV/ELS pureza 98%/100%; masa observada 363,3. Incorporación de ocho átomos de deuterio >94 %. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró un hepteto alrededor de 36,4 ppm correspondiente al sitio metabólico M2 deuterado; esta señal colapsó en un singulete del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones también mostró tres tripletes alrededor de 126,1, 127,2 y 128,2 ppm correspondientes a los sitios metabólicos M3 deuterados; estas señales colapsaron en tres singuletes del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

Ejemplo 4: Preparación de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (III)), 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-

d_3 -2,2-dimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (V)), 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil- d_5 -indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (VI)) y 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil- d_5 -indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (VII)).

El ácido 2-amino-2-metil-propiónico (50,0 g) se suspendió en una mezcla de metanol y trietilamina (9:1, 1,2 L) (Esquema 11). NaOH acuoso 1 M (450 mL) se añadió con agitación hasta disolver todo el sólido. Di-ter-butildicarbonato (Boc_2O ; 214,0 g) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. EtOAc (500 mL) se añadió. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró, luego se concentró para obtener ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (compuesto K; 90 g) en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

Esquema 11. Síntesis del intermediario J.



Una mezcla para obtener ácido 2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propiónico (compuesto K; 60,0 g) y clorhidrato de 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida ($\text{EDC} \cdot \text{HCl}$; 86,4 g) en diclorometano (900 mL) se agitó a temperatura ambiente, luego se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (35,3 g) y trietilamina (150 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua y la mayor parte de las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se

dividió en DCM y NaHCO_3 acuosas. La capa orgánica se lavó con HCl acuoso 3 M, posteriormente con salmuera antes de secar sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar éster ter-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-1-metil-etil]-carbámico (compuesto L; 28,2 g) en forma de un sólido blanco suficientemente puro para la siguiente etapa.

El hidruro de litio y aluminio (7,8 g) se añadió a una solución agitada de éster ter-butílico del ácido [1-(metoxi-metil-carbamoyl)-1-metil-etil]-carbámico (compuesto L; 42,0 g) en éter dietílico seco (1,5 L) a -40°C . A continuación, se agitó a esa temperatura durante aproximadamente 5 min. El exceso de LiAlH_4 se neutralizó con una solución de hidrógeno-sulfato de potasio en agua. La mezcla resultante se dividió en EtOAc y HCl acuoso 3 M. La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 saturado acuoso, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener éster ter-butílico del ácido (1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico (compuesto M; 29 g) suficientemente puro para la siguiente etapa.

El clorhidrato de éster metílico de ácido amino-acético (80,6 g) y Et_3N (160 mL) se disolvieron en DCM (1000 mL) y se agitaron durante 15 min para liberar la amina de la sal. A continuación, una solución de éster ter-butílico del ácido 1,1-dimetil-2-oxo-etil)-carbámico (compuesto M; 29,0 g) en DCM (600 mL) se añadió. La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente antes de añadir $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (102 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NaHCO_3 sat. acuoso. La capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener éster metílico de ácido (2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acético (compuesto N; 26,5 g) en forma de un sólido blanco que se usó directamente en la siguiente etapa.

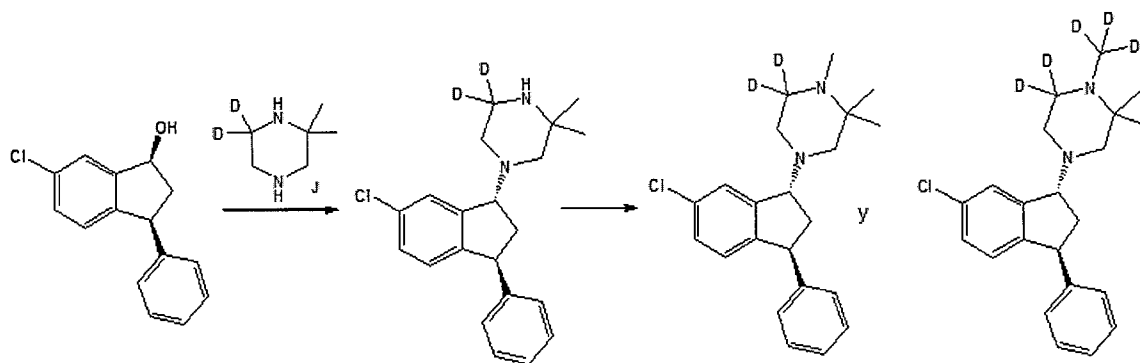
Una mezcla de éster metílico del ácido (2-ter-butoxicarbonilamino-2-metil-propilamino)-acético (compuesto N; 26,5 g) en DCM (800 mL) se agitó a temperatura ambiente, TFA (180 mL) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó a $30-40^\circ\text{C}$ durante 5 h antes de concentrar al vacío. El residuo se dividió en tolueno disuelto y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El

sólido residual se disolvió en una mezcla de etanol (400 mL) y metanol (90 mL). K_2CO_3 (207 g) se añadió y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. DCM (2500 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener 6,6-dimetil-piperazin-2-ona (compuesto I; 5,85 g) en forma de un sólido blanco suficientemente puro para la siguiente etapa.

Una solución de 6,6-dimetil-piperazin-2-ona (compuesto I; 3,6 g) en THF (20 mL) se agitó a 0 °C. Deuteruro de litio y aluminio ($LiAlD_4$; 3,6 g) se añadió luego, la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió Na_2SO_4 . La mezcla se agitó durante 0,5 h antes de eliminar la mayor parte de las sustancias volátiles al vacío. El residuo se suspendió en una solución saturada de HCl en EtOAc a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El sólido se filtró y se secó para obtener para dar 2,2- d_2 -6,6-dimetil-piperazina como sal de bis-clorhidrato (compuesto J-2HCl; 5,3 g) suficientemente puro para la siguiente etapa.

A una solución de compuesto E' (5 g) en THF (50 mL) se añadió $SOCl_2$ (4,7 g) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente (Esquema 12). La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el correspondiente cloruro (5,3 g) que se usó directamente en la siguiente etapa. 3,3 g de este material se disolvió en 2-butanona (50 mL) y se hizo reaccionar con 2,2- d_2 -6,6-dimetil-piperazina (compuesto J; 3 g) en presencia de K_2CO_3 (8,28 g) a reflujo durante la noche. El sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en un instrumento Shimadzu FRC-10A equipado con una columna Synergy C18 (250 mm*50mm, 10 microm) usando agua y acetonitrilo (con 0,1% de TFA, v/v) como los eluyentes para obtener 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3- d_2 -5,5-dimetil-piperazina (compuesto O; 1,7 g).

Esquema 12. Síntesis del compuesto (III) y compuesto (V).



E' (enantiómero 1S,3S) O (enantiómero (1R,3S) compuesto (III) compuesto (V)

Una solución de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetil-
 5 piperazina (compuesto O; 0,5 g) en HCHO/HCOOH (1 mL/1 mL) se calentó a reflujo
 durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió
 en EtOAc y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y
 se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para
 obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazin-6,6-d₂
 10 (compuesto (III); 0,33 g). LC-MS (método WXV-AB30): RT(UV) 1,42 min; UV/ELS
 pureza 100%/100%; masa observada 357,2. Incorporación de dos átomos de
 deuterio >97 %. El espectro de ¹³C RMN desacoplado de protones mostró un
 quinteto alrededor de 49,5 ppm correspondiente al sitio metabólico M1 deuterado;
 esta señal colapsó en un singulete del espectro de ¹³C RMN desacoplado de
 15 protones y deuterio. El espectro de ¹³C RMN desacoplado de protones también
 mostró tres tripletes alrededor de 126,1, 127,2 y 128,2 ppm correspondientes a los
 sitios metabólicos M3 deuterados; estas señales colapsaron en tres singuletes del
 espectro de ¹³C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales
 eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

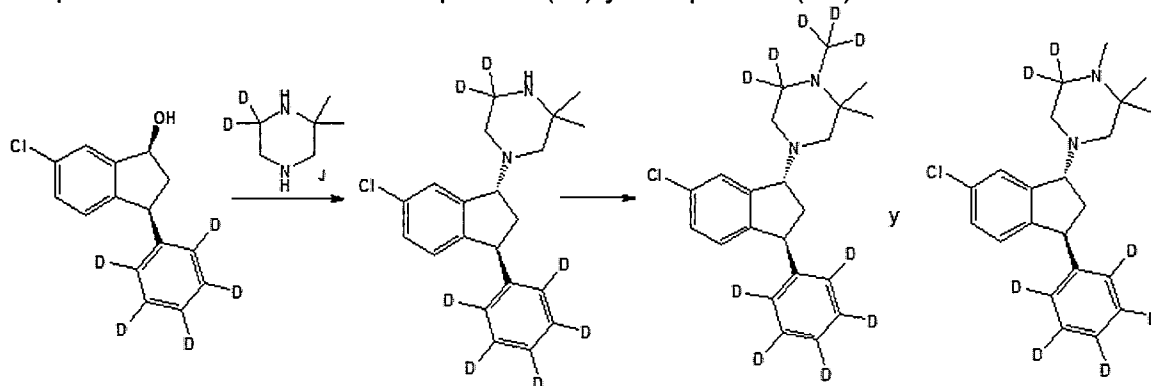
Una solución de 1-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-3,3-d₂-5,5-dimetil-
 20 piperazina (compuesto O; 0,7 g) en DCDO/DCOOD (1 mL/1 mL) se calentó a reflujo
 durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió
 en EtOAc y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y
 se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para
 25 obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-d₃-2,2-dimetil-piperazin-
 6,6-d₂ (compuesto (V); 0,49 g). LC-MS (método WXVAB25): RT(UV) 2,13 min;

UV/ELS pureza 100%/100%; masa observada 360,2. Incorporación de cinco átomos de deuterio >95 %. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró un hepteto alrededor de 36,4 ppm correspondiente al sitio metabólico M2 deuterado; esta señal colapsó en un singlete del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones también

5 mostró un quinteto alrededor de 49,5 ppm correspondiente al sitio metabólico M1 deuterado; esta señal colapsó en un singlete del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

10 A una solución de (1S,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-ol (compuesto E; 7 g) en THF (100 mL) se trató con SOCl_2 (6,6 g) a temperatura ambiente durante la noche (Esquema 13). La mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para obtener el cloruro intermediario (7,5 g).

15 Esquema 13. Síntesis del compuesto (VI) y compuesto (VII).



E (enantiómero 1S,3S) P (enantiómero 1R,3S) compuesto (VI) compuesto (VII)

20 1,8 g de este material se disolvió en 2-butanona (30 mL) y se hizo reaccionar con 2,2- d_2 -6,6-dimetil-piperazina (compuesto J; 1,4 g) en presencia de K_2CO_3 (5,5 g) a reflujo durante la noche. El sólido se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa en un instrumento Shimadzu FRC-10A equipado con una columna Synergy C18 (250 mm*50 mm, 10 microm) usando agua y acetonitrilo (con 0,1% de TFA, v/v) como los eluyentes para obtener 1-((1R,3S)-6-

25 Cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-3,3- d_2 -5,5-dimetil-piperazina (compuesto P; 1,7 g).

Una solución de 1-((1R,3S)-6-Cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-3,3- d_2 -5,5-dimetil-piperazina (compuesto P; 1 g) en DCDO/DCOOD (1,5 mL/1,5 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió en EtOAc y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-1- d_3 -metil-2,2-dimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (VI); 0,55 g). LC-MS (método WuXyAB25): RT(UV) 2,13 min; UV/ELS pureza 98,2%/100%; masa observada 365,2. Incorporación de diez átomos de deuterio >91 %. El espectro del ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró un hepteto alrededor de 36,4 ppm correspondiente al sitio metabólico M2 deuterado; esta señal colapsó en un singulete del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones también mostró un quinteto alrededor de 49,5 ppm correspondiente al sitio metabólico M1 deuterado; esta señal colapsó en un singulete del espectro ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones también mostró tres tripletes alrededor de 126,1, 127,2 y 128,2 ppm correspondientes a los sitios metabólicos M3 deuterados; estas señales colapsaron en tres singuletes del espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

Una solución de 1-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-3,3- d_2 -5,5-dimetil-piperazina (compuesto P; 0,7 g) en HCHO/HCOOH (1 mL/1 mL) se calentó a reflujo durante la noche. Las sustancias volátiles se eliminaron al vacío. El residuo se dividió en EtOAc y NaOH acuoso al 10%. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para obtener 4-((1R,3S)-6-cloro-3- d_5 -fenil-indan-1-il)-1-metil-2,2-dimetil-piperazin-6,6- d_2 (compuesto (VII); 0,47 g). LC-MS (método WXV-AB30): RT(UV) 1,33 min; UV/ELS pureza 97,4%/100%; masa observada 362,3. Incorporación de siete átomos de deuterio >93 %=. El espectro de ^{13}C RMN desacoplado de protones mostró un quinteto alrededor de 49,5 ppm correspondiente al sitio metabólico M1 deuterado; esta señal colapsó en un singulete del espectro de ^{13}C RMN desacoplado

de protones y deuterio. El espectro de ¹³C RMN desacoplado de protones también mostró tres tripletes alrededor de 126,1, 127,2 y 128,2 ppm correspondientes a los sitios metabólicos M3 deuterados; estas señales colapsaron en tres singuletes del espectro de ¹³C RMN desacoplado de protones y deuterio. Todas las otras señales eran singuletes en ambos espectros. Pureza óptica >95% ee.

Ejemplo 5: Descripción de la determinación por RMN de la(s) posición(es) que llevan deuterio en lugar de hidrógeno

Se registraron los espectros de RMN en un espectrómetro Bruker 600–Avance–III equipado con una crio sonda TCI de 5 mm que opera a 150,91 MHz para ¹³C. Se utilizó el solvente CDCl₃ como una referencia interna para los experimentos de protón desacoplado, mientras que se registraron los espectros de protón y de deuterio de compuerta inversa mediante traba cerrada por compuerta. La(s) diferencia(s) entre los dos espectros para los compuestos de la invención determina(n) la(s) posición(es) de los átomos del deuterio. Cuando se combina esta información resumida en la siguiente tabla (Tabla 3) con los datos de espectrometría de masa de electronebulización que determinan el grado de deuteración, es posible asignar de manera no ambigua las estructuras de los compuestos de la invención.

Tabla 3: datos de RMN de carbono para los compuestos.

M2 (grupo metilo a ~36,4 ppm)		M1 (grupo metileno a ~49,5 ppm)		M3 (grupo fenilo a ~126,1 ppm, ~127,2 (2C) y ~128,2 (2C))	
¹³ C RMN		¹³ C RMN		¹³ C RMN	
¹³ C RMN	protónico y deuterio	¹³ C RMN	protónico y deuterio	¹³ C RMN	protónico y deuterio
Com	protónico	protónico	y deuterio	protónico	y deuterio
pues	desacopla	desacopla	desacopla	desacopla	desacopla
to	do	do	do	do	do
(I)	hepteto	singulete	singulete	singulete	singuletes
3					
(II)	singulete	singulete	singulete	singulete	3 tripletes
(III)	singulete	singulete	quinteto	singulete	3

					singuletes	singuletes
						3
(IV)	hepteto	singulete	singulete	singulete	3 tripletes	singuletes
					3	3
(V)	hepteto	singulete	quinteto	singulete	singuletes	singuletes
						3
(VI)	hepteto	singulete	quinteto	singulete	3 tripletes	singuletes
						3
(VII)	singulete	singulete	quinteto	singulete	3 tripletes	singuletes

En la tabla se incluyen solamente las señales de RMN que "cambian" como una consecuencia de la presencia de D en lugar de H en los compuestos de la invención.

Las regiones relevantes de los espectros de ¹³C RMN protónico desacoplado (espectro inferior) y de ¹³C RMN protónico y deuterio desacoplados (espectro superior) del compuesto (II) y del compuesto (V) se muestran en la Figura 3 como ejemplos representativos. Regiones seleccionadas de los espectros de ¹³C RMN protónico desacoplado y ¹³C protónico y deuterio desacoplado del compuesto (II) (Figura 3A) y del compuesto (V) (Figura 3B).

Ejemplo 6: Descripción de la espectroscopía de masa de electronebulización para determinar el grado de deuteración

Instrumentación: se obtuvieron espectros de masa de soluciones acuosas ácidas de los compuestos en un espectrómetro de masa cuadrupolo Hewlett Packard modelo 1100 LC–MSD. La cromatografía de los líquidos fue llevada a cabo mediante un sistema Agilent 1100 HPLC acoplado al espectrómetro de masa.

Experimental: se prepararon soluciones de las muestras disolviendo aproximadamente 2 mg de sustancia en 2 mL de metanol + 18 mL 10 mM de formiato de amonio pH 3,0. Subsiguientemente las soluciones fueron diluidas 100 veces antes del análisis. A efectos de obtener un pico "limpio", se cromatografiaron

las muestras mediante una columna Waters X-bridge C18, 3,5 microm (150 x 2,1 mm) y se utilizó ácido trifluoroacético al 0,1 %/ acetonitrilo 50/50 como fase móvil. Este procedimiento permite obtener un pico del compuesto de interés que eluye a aproximadamente 3,6 min, que contiene tanto los compuestos deuterados de la invención así como también pequeñas cantidades de especies deficientes en deuterio. Los espectros de masa obtenidos a partir de estos picos fueron utilizados para evaluar la especiación de las moléculas objetivo. Los resultados fueron analizados en porcentaje de la cantidad total de sustancia, completándose hasta el 100 %. No se analizó la potencia real de los compuestos, sino solamente el contenido relativo de las especies deficientes en deuterio.

A título de ejemplo representativo, en la Figura 4 se muestra el espectro de masa del compuesto (IV). El patrón isotópico del compuesto protonado (V) $[M+H]^+$ con la masa 363.1u (362.1u + 1.0u) y los iones de isótopo 363.1u, 364.1u, 365.1u y 366.1u se hallaba en la relación 100: 25.3 : 34.9 : 7.9; el cálculo para $C_{20}H_{22}N_2ClD_8$ permite obtener la relación 100: 25.2: 34.9: 8.3. Por otra parte, se observaron D_2 -análogos y los D_3 -análogos en las masas 362.1u y 358.1u, respectivamente. Las señales a 364u, 365u y 366u se deben primariamente a moléculas protonadas que contienen isótopos ^{13}C y/o ^{37}Cl en lugar de ^{12}C y ^{35}Cl (debido a la distribución natural). Estos datos muestran que la incorporación de ocho átomos del deuterio era superior al 94 %.

Ejemplo 7: Ensayos experimentales de unión

Descripción del ensayo de unión de D_2 humano

El ensayo se llevó a cabo en forma de una unión de competencia basada en SPA en un tampón de ensayo Tris 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM, $MgCl_2$ 4 mM, $CaCl_2$ 1,5 mM, EDTA 1mM.

Se mezcló ^3H -racloprida de 1,5 nM (Parkin Elmer, NET 975) con compuesto de ensayo antes de la adición de 20 microg de una preparación de membrana de receptor D_2 humano homogeneizado y perlas de 0,25 mg de SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) en un volumen total de 90 microL. Las placas de ensayo se incubaron bajo agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente y subsiguientemente se

contaron en un contador de centelleo (TriLux, Wallac). La unión total, que comprendía aproximadamente 15 % de radioligando adicionado, se definió mediante tampón de ensayo, mientras que la unión no específica se definió en la presencia de 10 microM de haloperidol. La unión no específica constituía aproximadamente 10 % de la unión total.

Los puntos de los datos se expresaron en porcentaje de la unión específica de ^3H -raclopride y los valores de IC_{50} (la concentración que causa una inhibición del 50 por ciento de la unión específica de ^3H -raclopride) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal usando un ajuste de curva de pendiente variable sigmoideal. La constante de disociación (K_i) se calculó mediante la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = \text{IC}_{50} / (1 + (L/K_D))$), donde la concentración del radioligando libre L se aproxima a la concentración de ^3H -raclopride adicionada en el ensayo. La K_D de ^3H -raclopride fue determinada a 1.5 nM a partir dos ensayos de saturación independientes realizados con determinaciones triplicadas.

Descripción de la Unión de D_1 humano

El ensayo se llevó a cabo en forma de una unión de competición basada en SPA en un tampón de ensayo Tris 50 mM pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM, KCl 5mM, MgCl_2 4 mM, CaCl_2 1,5 mM, EDTA 1 mM. Se mezclan aproximadamente 1 nM de ^3H -SCH23390 (Parkin Elmer, NET 930) con compuesto de ensayo antes de la adición de 2,5 microg de una preparación de membrana de receptor D_1 humano homogeneizado y 0,25 mg de perlas SPA (WGA RPNQ 0001, Amersham) en un volumen total de 60 microL.

Las placas de ensayo se incuban bajo agitación durante 60 minutos a temperatura ambiente antes de centrifugarse las placas, y subsiguientemente se cuentan en un contador de centelleo (TriLux, Wallac). La unión total, que comprendía aproximadamente 15 % de radioligando adicionado, se define mediante tampón de ensayo, mientras que la unión no específica se define en la presencia de haloperidol 10 microM.

Los puntos de los datos se expresan en por ciento de la unión específica y los valores de IC_{50} (la concentración que causa una inhibición del 50 por ciento de la

unión específica) y se determinan mediante análisis de regresión no lineal usando un ajuste de curva de pendiente variable sigmoidal. La constante de disociación (K_i) se calcula mediante la ecuación de Cheng Prusoff ($K_i = IC_{50} / (1 + (L/K_D))$), donde la concentración del radioligando libre L se aproxima a la concentración de radioligando adicionado

Descripción de la unión de 5-HT_{2A} humano

El experimento se llevó a cabo en los laboratorios Cerep Contract Laboratories (Cat. ref. # 471).

También se ensayó el compuesto (I) en un conjunto *in vivo* que demostraba los efectos centrales del compuesto. Mediante la unión *in vivo*, la afinidad *in vivo* de los compuestos por los receptores D₂ fue evaluada, y se observó una ocupación del 60 % del objetivo. La ocupación de los receptores D₂ está estrechamente relacionada con los efectos antipsicóticos en modelos animales y en pacientes.

Descripción de la unión *in vivo* a receptores D₂ en el cerebro de rata

La unión *in vivo* se llevó a cabo de acuerdo con Andersen et al (Eur J Pharmacol, (1987) 144:1–6) incorporado en la presente a título de referencia en su totalidad) con algunas pocas modificaciones Kapur S. et al, J Pharm Exp Ther, 2003, 305, 625 – 631); incorporado en la presente a título de referencia en su totalidad. En pocas palabras, 6 ratas (macho Wistar, 180– 200 g) fueron tratadas con 20 mg/kg de compuesto de ensayo por vía subcutánea 30 minutos antes de recibir 9.4 micro [³H]–racloprida intravenoso vía la vena caudal.

15 minutos después de la inyección del radio ligando se matan los animales mediante dislocación cervical, se retira el cerebro rápidamente y se diseccionan el estriato y cerebelo y se homogeneizan en 5 mL (cerebelo en 20 mL) tampón helado (50 mM K₂PO₄, pH 7.4). Se filtra 1,0 mL del material homogeneizado a través de filtros GF/C de Whatman empapados en PEI al 0,1 %. Esto se finaliza dentro de los 60 segundos después de la decapitación. Los filtros se lavan dos veces con 5 mL de tampón helado y se cuenta en un contador de centelleo. Se utiliza un grupo de animales tratados con vehículo para determinar la unión total de [³H]–raclopride en el

estriato y la unión no específica en el cerebelo. Se midió el material homogeneizado para establecer el contenido de proteína mediante el ensayo de determinación BCA de las proteínas (Smith P.K. et al (1985) Anal. Biochem., 150: 6–85), incorporado en la presente a título de referencia en su totalidad

5

Ejemplo 8: Investigación del metabolismo de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina (compuesto X)) y de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-*d*₃-2,2-dimetil-piperazina (compuesto (I))

10

[0001]Unos hepatocitos de perro crioconservados (perro Beagle macho) (1 millón de células / mL en suspensión, 50 microL/cavidad) fueron pre-incubados durante 15 min en una placa de 96 cavidades en un baño de agua a 37°C en elevada glucosa de DMEM tamponada con HEPES 1M. Se añadió la suspensión de células con 50 microL de compuestos de ensayo (concentración final 0,1 o 1 microM de 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1,2,2-trimetil-piperazina (compuesto (X)) o 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil-*d*₃-2,2-dimetil-piperazina (compuesto (I)) y se sometió a incubación adicional durante 0, 15, 45, 75 y 120 minutos. Se detuvo la reacción mediante adición de 100 microL de acetonitrilo a la suspensión de células, y seguidamente se removieron las muestras para el análisis LC-MS del metabolito desmetilo (compuesto (XI)). Los datos se expresan como área de MS con respecto a un estándar interno.

15

20

Los resultados (Figuras 5 y 6) muestran que la cantidad de metabolito desmetilo (compuesto (XI)) producido en los hepatocitos de perro criopreservados es inferior a la forma deuterada (compuesto (I)) que para el compuesto original (compuesto (X)), ambos a una concentración de 0,1 micro M (Figura 5) y a una concentración de 1 micro M (Figura 6).

25

Ejemplo 9: Ensayo farmacológico de los compuestos.

4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-*d*₃-metil-2,2-dimetil-piperazina (compuesto (I)):

4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1- d_3 -metil-2,2-dimetil-piperazina (compuesto (I)) fue ensayado en tres ensayo *in vitro* para establecer la afinidad para dopamina D_1 , dopamina D_2 y serotonina 5-HT_{2A}.

Los experimentos fueron llevados a cabo como en el capítulo de los ensayos de unión. Los resultados experimentales mostraron las siguientes afinidades para la 4-((1R,3S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-il)-1-metil- d_3 -2,2-dimetil-piperazina:

D_1 : K_i log media = 7.5 nM (pKi 0,88 +/- 0,15)

D_2 : K_i log media = 34 nM (pKi 1,54 +/- 0,11)

5HT_{2A}: IC₅₀ = 1,14 nM

Estas afinidades de unión indican que el compuesto (I) tiene una actividad biológica con probabilidad de ejercer un efecto antipsicótico.

Ensayos farmacológicos del compuesto (II) y el compuesto (IV)

Los experimentos fueron llevados a cabo como se describe en el capítulo "Ensayos de unión". Los resultados experimentales para los dos compuestos se presentan en lo que sigue.

El compuesto (II) y el compuesto (IV) se probaron en dos ensayos *in vitro* para establecer la afinidad con dopamina D_1 y dopamina D_2 .

compuesto (IV):

D_1 : K_i log media = 26,1 nM (pKi 1,42 +/- 0,03)

D_2 : K_i log media = 26,7 nM (pKi 1,43 +/- 0,04)

compuesto (II):

D_1 : K_i log media = 23,2 nM (pKi 1,37 +/- 0,03)

D_2 : K_i log media = 26,5 nM (pKi 1,42 +/- 0,03)

Estas afinidades de unión indican que los compuestos (II) y (IV) tienen una actividad biológica con probabilidad de ejercer un efecto antipsicótico

También se ensayaron los compuestos (II) y (IV) en una instalación *in vivo* que demuestra los efectos centrales del compuesto. Mediante una unión *in vivo*, se evaluó la afinidad *in vivo* de los compuestos por los receptores D_2 , y se observó una ocupación del 70% (compuesto (IV)) y del 75% (compuesto (II)) del objetivo. La ocupación de los receptores D_2 está estrechamente relacionada a efectos antipsicóticos en modelos animales y en pacientes.

Los compuestos (I) – (VII) y (X) fueron sometidos a ensayos en un análisis lado a lado en los laboratorios Cerep Contract Laboratories (Cat. Refs. # 44, 46 y 471). Los resultados de la unión de los receptores se enumeran en la Tabla 4.

Tabla 4. Unión de los compuestos a D1, D2 y 5-HT2a.

Compuesto	5-HT _{2A}		
	(K _i): unión alternativa al receptor D ₁ humano	(K _i): unión alternativa al receptor D ₂ humano	humano (IC ₅₀)
			0,37 nM;
(I)	0,10 nM	7,6	1,14 nM*
(II)	0,20 nM	6,8 nM	1,1 nM
(III)	0,36 nM	7,6 nM	1,1 nM
(IV)	0,05 nM	10 nM	0,25 nM
(V)	0,10 nM	4,8 nM	0.61 nM
(VI)	0,10 nM	3,7 nM	0,24 nM
(VII)	0,14 nM	5,2 nM	0,33 nM
(X)	0,22 nM	7 nM	0,79 nM
* El compuesto (I) fue ensayado dos veces en este ensayo			

5

Ejemplo 10: investigaciones sobre metabolismo en los microsomas reunidos de hígado humano (HLM)

Unos microsomas de hígado humano, reunidos (50 donantes, de Xenotech) fueron incubados con 1 microM o 10 microM de compuesto a 37 °C. La mezcla de incubación contenía 50 mM de Tris-HCl, 154 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂ y un sistema regenerador de NADPH (1 mM de NADP⁺, 5 mM de ácido isocítrico, 1 unidad/mL de dehidrogenasa isocítrica, de Sigma-Aldrich). La concentración de la proteína fue de 0,2 mg/mL y el volumen final fue de 0,5 mL. Después de una preincubación de 10 minutos, se dio inicio a la relación mediante la adición del compuesto. Después de 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos, se terminaron las reacciones transfiriendo la fracción subcelular a 0,5 mL de reactivo de detención que contenía reactivo interno. Las incubaciones fueron llevadas a cabo en triplicado. Las

10

15

muestras fueron centrifugadas a 4.000 g (4 °C, 15 min) y los materiales sobrenadantes fueron analizados mediante HPLC–MS/MS. Los datos fueron expresados como área de MS con respecto a un estándar interno.

Los resultados se muestran en forma de la media de determinaciones por triplicado $\pm$ SD. Las Figuras 7 y 8 muestran que la cantidad de metabolito desmetilo producido en los microsomas de hígado humano es inferior para la forma deuterada (compuesto (II) y compuesto (IV)) que con respecto al compuesto no deuterado (compuesto (X), ambos con una concentración de 1 microM (Figura 7) y con una concentración de 10 microM (Figura 8). En la Figura 9 se muestran los resultados para el compuesto (III). Los resultados para los compuestos (V) – (VII) se muestran en las Figuras 10–12, respectivamente. Los metabolitos desmetilo de los compuestos (II), (IV) y (X) son los compuestos (XX) y (XI), respectivamente (véase la Figura 13).

Investigaciones en las que se utiliza CYP2C19 y CYP3A4 hepáticas humanas recombinantes

Unas isoenzimas CYP2C19 o CYP3A4 hepáticas humanas recombinantes (de BD Biosciences) fueron sometidas a incubación con 1 microM o 10 microM de compuesto (X), compuesto (II) o compuesto (IV) a 37 °C. La mezcla de incubación contenía 50 mM de Tris–HCl, 154 mM de KCl, 5 mM de MgCl₂ y un sistema para la regeneración de NADPH (1 mM de NADP⁺, 5 mM de ácido isocítrico, 1 unidad/mL de dhidrogenasa isocítrica, de Sigma–Aldrich). La concentración de la proteína era de 0,5 mg/mL y el volumen final fue de 0,5 mL. Después de una incubación preliminar de 10 minutos, se dio inicio a la reacción mediante la adición de compuesto (X), compuesto (II) y/o compuesto (IV). Después de 0, 15, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos, se terminaron las reacciones mediante la transferencia de la fracción subcelular a 0,5 mL de reactivo de detención que contenía estándar interno. Las incubaciones fueron llevadas a cabo por triplicado. Las muestras fueron centrifugadas a 4.000 g (4 °C, 15 minutos) y los materiales sobrenadantes fueron analizados mediante HPLC–MS/MS. Se expresaron los datos como área de MS referida a un estándar interno.

Los resultados (Figura 14 y Figura 15) muestran como la cantidad de metabolito desmetilo producida después de la incubación con enzimas CYP2C19

hepáticas humanas recombinantes es inferior para las formas deuteradas (compuesto (II) y compuesto (IV)) que con respecto al compuesto no deuterado (compuesto (X)), ambos con una concentración de 10 microM (Figura 14, compuesto (II)) y con una concentración de 1 microM (Figura 15, compuesto (IV)). Se obtuvieron resultados correspondientes para el compuesto (II) con una concentración de 1 micro M y para el compuesto (IV) con una concentración de 10 micro M.

De manera correspondiente, la cantidad de metabolito desmetilo producido por incubación con las enzimas CYP3A4 hepáticas humanas recombinantes es inferior para las formas deuteradas (compuesto (II) y (IV)) que para el compuesto no deuterado (compuesto (X)), ambos con una concentración de 1 micro M y 10 micro M.

Ejemplo 11: farmacología del compuesto (IV).

Hiperactividad inducida por PCP

El compuesto (IV) invierte en función de la dosis la hiperactividad inducida por PCP en los ratones, indicativo de su eficacia antipsicótica (Figura 16). Se administró tartrato de compuesto IV por vía subcutánea (s.c.) 30 minutos antes del ensayo. Se administró clorhidrato de PCP (2,3 mg/kg) por vía s.c. justo antes del ensayo. Se midió la actividad locomotora durante 60 minutos en función de la cantidad de ruptura de haz (conteos). Se utilizaron de 8 a 16 ratones macho en cada grupo. ## indica $P < 0,01$ versus Vehículo -PCP (análisis de una vía de la varianza [ANOVA] seguido por ensayo post hoc de Bonferroni). El PCP está bloqueando los receptores NMDA y como tal se utiliza para modelar el estado hipo-glutamatérgico relacionado con la esquizofrenia. El PCP produce efectos del comportamiento en animales alusivos a síntomas positivos, negativos y cognitivos en los pacientes de esquizofrenia (Jentsch, J.D. y Roth, R. H. *Neuropsychopharmacology* 1999; 20: 201–225; incorporado en la presente en su totalidad a título de referencia). La hiper actividad inducida por PCP se utiliza comúnmente como un ensayo para la evaluación de compuestos antipsicóticos (Jackson, D.M. et al., *Pharmacol Biochem Behav.* 1994; 48: 465–471; incorporado en la presente su totalidad a título de referencia).

Catalepsia

Se considera que la catalepsia refleja la supresión, inducida por fármaco, de la capacidad de iniciar una respuesta de comportamiento. El ensayo de catalepsia en las ratas es un ensayo pre-clínico de selección sistemática de uso común y muy utilizado para la fiabilidad del EPS de los fármacos potencialmente antipsicóticos. Si bien la catalepsia se evalúa usualmente después de la administración aguda de fármacos, el ensayo ha demostrado ser un pronosticador fiable en cuanto a la propensión de un fármaco antipsicótico para inducir EPS (es decir, pseudo parkinsonismo, distonía) en los seres humanos (Elliott, P.J. et al, *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement. Sect.* 1990; 2: 79–89; incorporado en la presente en su totalidad a título de referencia).

El compuesto (IV) indujo en función de la dosis, una catalepsia en las ratas, lo que sugiere una fiabilidad de EPS. La dosis efectiva mínima inductora de catalepsia era de 10 mg/kg (Figura 17). Se administró tartrato de compuesto (IV) s.c. 30 min antes del ensayo. Se utilizaron ocho ratas Sprague Dawley macho en cada grupo. # indica $P < 0.05$, ## indica $P < 0.01$ versus vehículo (ANOVA de una sola vía seguido por el ensayo post hoc de Bonferroni). Esta dosis de 100 veces más elevada que la dosis indicadora de actividad antipsicótica (Figura 16).

Ejemplo 12: Estudios farmacocinéticos humanos

Se compararon los efectos fármaco cinéticos de los compuestos (IV) y compuesto (X) en un estudio de múltiples dosis orales en hombres jóvenes saludables. Los participantes del estudio recibieron dosis diarias de 3 mg de compuesto (IV) y 3 mg de compuesto (X) durante 18 días, y se recogieron muestras de sangre durante 24 horas (intervalo de una dosificación) después de la última dosis para medir la exposición a ambos compuestos y a sus metabolitos demetilados, compuesto (XX) y compuesto (XI), respectivamente.

Para todos los participantes en el estudio, el área bajo la curva de concentración tiempo–plasma para el intervalo de dosificación (AUC 0–24) correspondiente al compuesto (IV) era superior que para el compuesto (X), media 104 h*ng/mL vs 98 h*ng/mL. Se observó un corrimiento consistente en la dirección

opuesta para los metabolitos demetilados con media de AUC 0–24 de 117 h*ng/mL y 120 h*ng/ml para el compuesto (XX) y compuesto (XI), respectivamente.

Ejemplo 13: Síntesis enantioselectiva catalítica del intermediario cetona

En este ejemplo, se revela la síntesis de (S)-6-cloro-3-fenil(d_5)-indan-1-ona, compuesto (XV), y de (S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-ona, compuesto (XVIII).

La (S)-6-cloro-3-fenil(d_5)-indan-1-ona, compuesto (XV), ha demostrado ser un bloque constructivo valioso en la síntesis de variantes deuteradas del compuesto (X) en donde el grupo fenilo libre está deuterado.

Generalidades de los experimentos

A menos que se indique otra cosa, todas las reacciones fueron llevadas a cabo bajo nitrógeno. Se supervisaron las reacciones mediante análisis de TLC (thin layer chromatography, cromatografía de capa delgada) y LC-MS. Todos los reactivos fueron comprados y utilizados sin purificación adicional. Se observaron puntos mediante exposición a la luz ultravioleta (UV) (254 nm), o mediante tinción con una solución acuosa al 5% de ácido fosfomolibdénico (PMA) en etanol o permanganato de potasio acuoso básico ($KMnO_4$), seguido por calentamiento, se llevó a cabo la cromatografía de columna mediante gel de sílice Merck C60 (40–63 μm , malla 230–240). Se registran los espectros de RMN a 500 o 600 MHz (^1H RMN), y se calibró con respecto al pico de solvente residual. Se utilizaron las siguientes abreviaturas para los datos de NM: s, singulete; d, doblete; t, triplete; m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se redondearon al 0,5 Hz más próximo. Se determinó el exceso enantiomérico mediante HPLC quiral.

Método LC-MS:

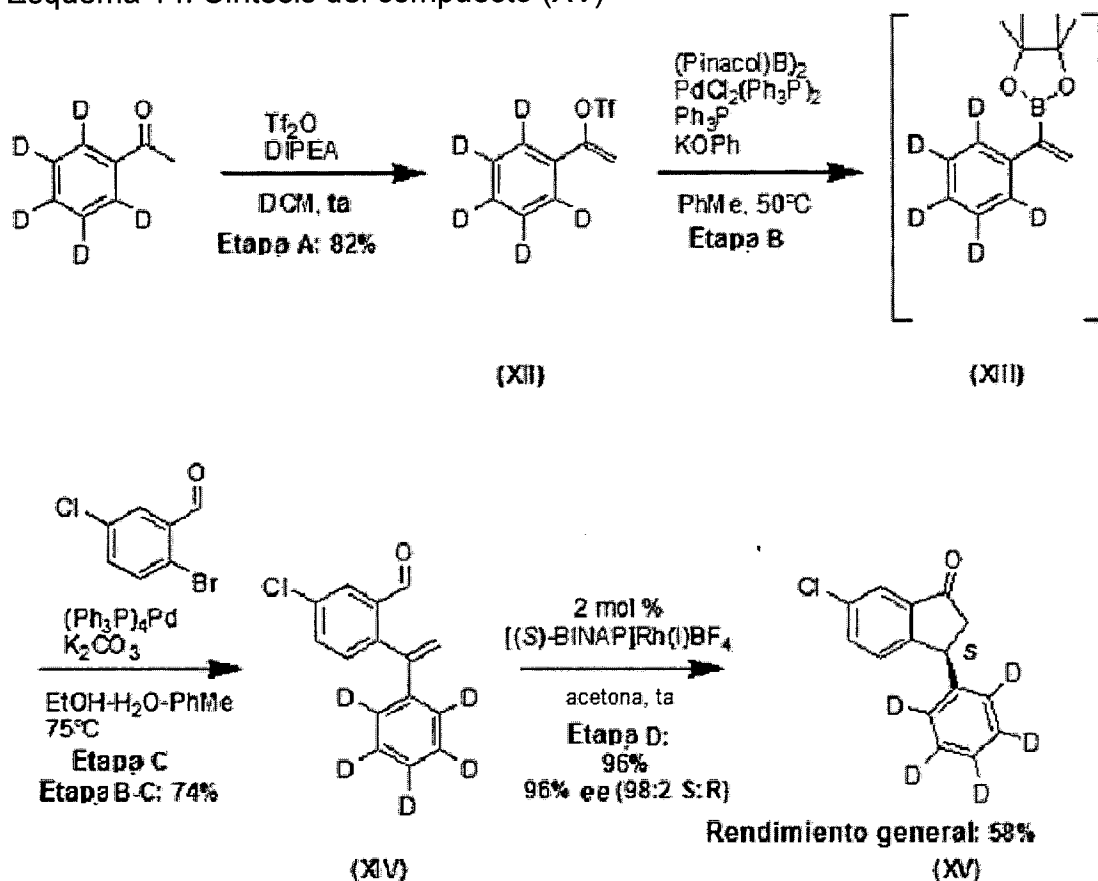
Acquity UPLC BEH C18, columna de 1,7 μm ; 2,1 x 50 mm que opera a 60° C con un flujo de 1,2 mL/min de un gradiente binario consistente en agua + ácido fórmico al 0,1 % (A) y acetonitrilo + agua al 5% + ácido fórmico al 0,1 % (B).

Método de HPLC quiral

Columna Phenomenex Lux 5 μ Celulosa-2; 250 x 4.6 mm que opera a 30°C con un caudal de 0,1 mL/min de n-hexano: isopropanol:dietilamina, 90:10:0.1

Síntesis de (S)-6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-ona (compuesto (XV)) (Esquema 14)

Esquema 14. Síntesis del compuesto (XV)



1-fenil(d₅)-vinil trifluorometansulfonato (XII):

A una solución de acetofenona-d₅ (1,56 g, 12,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25,0 mL) se añadió anhídrido trifluorometansulfónico (2,52 mL, 15,0 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, *N,N*-diisopropiletilamina (3,04 mL, 17,5 mmol) se añadió gota a gota mientras que la mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. Anhídrido trifluorometansulfónico (0,63 mL, 3,74 mmol) se añadió seguido de *N,N*-diisopropiletilamina (1,09 mL, 6,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Tolueno (25 mL) y gel de sílice (5 g) se añadieron. La mezcla se concentró al vacío y la suspensión resultante se filtró a través de un taco de celite. La torta de filtro se lavó con tolueno (10 mL) y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío para obtener el compuesto crudo (XII) (3,11 g,

82%, pureza (RMN): aprox. 85%) en forma de un aceite oscuro, que se usó sin ulterior purificación.

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,38 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz), 5,62 (d, 1H, $J = 4,0$ Hz).

5 5-cloro-2-(1-fenil(d_5)-vinil)benzaldehído (XIV) (Takagi, J.; Takahashi, K.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 8001–8006; Simeone, J. P.; Sowa, J. R. Jr. *Tetrahedron* 2007, 63, 12646–12654; cada uno incorporado por referencia en su totalidad).

10 A una solución de compuesto (XII) (3,11 g, 10,3 mmol, pureza (RMN): aprox. 85%) en tolueno se añadió trifenilfosfina (108 mg, 0,685 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,61 g, 10,3 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (240 mg, 0,342 mmol) y fenolato de potasio (1,92 g, 14,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 horas. Esto dio el compuesto (XIII) en la mezcla, que no se aisló. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y etanol (10 mL) y agua (5 mL) se
15 añadieron, seguido de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (495 mg, 0,428 mmol), carbonato de potasio (4,73 g, 34,2 mmol) y 2-bromo-5-clorobenzaldehído (1,88 g, 8,56 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua (50 mL) y tolueno (50 mL).

20 La fase orgánica se separó y se lavó con agua (50 mL) dos veces y salmuera. La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se sometió a purificación por cromatografía en columna eluyendo con 80:1 mezcla de n-heptano:EtOAc para obtener el compuesto (XIV) (1,66 g, 74%) en forma de un aceite anaranjado.

25 ^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 5,28 (d, 1H, $J = 5,5$ Hz), 6,00 (d, 1H, $J = 0,5$ Hz), 7,30 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,56 (dd, 1H; $J = 2,5, 8,0$ Hz), 7,96 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} 118,7, 126,6 (t, $J = 24,0$ Hz), 127,5, 128,2 (t, $J = 24,0$ Hz), 128,4 (t, $J = 24,0$ Hz), 132,5, 133,7, 134,7, 135,7, 140,3, 143,9, 144,8, 190,8; LC-MS (APPI): m/e calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{D}_5\text{ClO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 248,1, exp. 248,1.

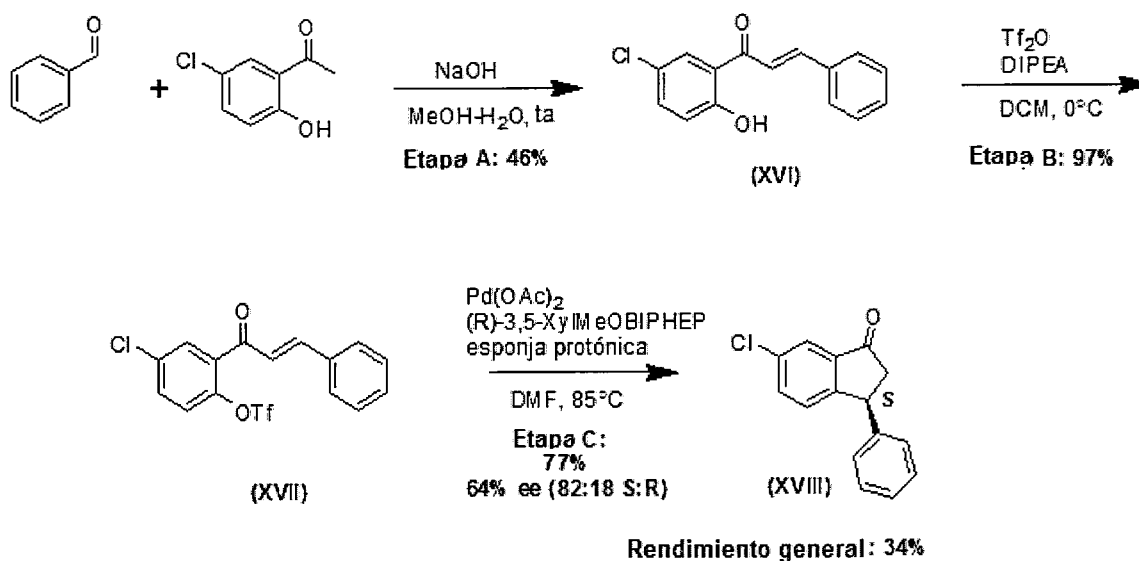
(S)-6-Cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-ona (XV) (Kundu, K.; McCullagh, J. V.; Morehead, A. T. Jr. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 16042–16043; incorporado en la presente por referencia en su totalidad).

Se burbujeó hidrógeno a través de una solución inundada con N₂ de tetrafluoroborato de ((*R*)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)(norborenadien)rodio (I) (37 mg, 0,0404 mmol) en acetona (7,5 mL) durante 10 min a temperatura ambiente, durante lo cual el color de la solución cambió de anaranjado a rojo más amarronado. El recipiente que contenía la solución se inundó posteriormente brevemente con gas N₂. A continuación, una solución de (XIV) (526 mg, 2,02 mmol, pureza (LC-MS): 95%) en acetona (7,5 mL) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con gel de sílice y se evaporó hasta sequedad al vacío. El material obtenido se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con mezcla 10:1 de *n*-heptano:EtOAc para obtener el compuesto (XV) (495 mg, 96%, 96,0% ee) en forma de un sólido.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 2,72 (dd, 1H, *J* = 4,0, 19,5 Hz), 3,27 (dd, 1H, *J* = 8,0, 19,5 Hz), 4,55 (dd, 1H, *J* = 4,0, 8,0 Hz), 7,21 (d, 1H; *J* = 8,0 Hz), 7,52 (dd, 1H, *J* = 2,0, 8,0 Hz), 7,77 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ_C 44,0, 47,2, 123,2, 126,8 (t, *J* = 24,0 Hz), 127,3 (t, *J* = 24,0 Hz), 128,7 (t, *J* = 24,0 Hz), 134,4, 135,1, 138,2, 142,9, 156,0, 206,4; LC-MS (APPI): *m/e* calc. para C₁₅H₇D₅ClO [M+H]⁺ 248,1, exp. 247,6.

Síntesis del (S)-6-cloro-3-fenil-indan-1-ona (XVIII) (Esquema 15)

Esquema 15. Síntesis del compuesto (XVIII)



(E)-1-(5-cloro-2-hidroxifenil)-3-fenilprop-2-en-1-ona (XVI):

A una solución helada de hidróxido de sodio (2,34 g, 58,6 mmol) en agua (17,0 mL) se añadió benzaldehído (0,746 g, 7,03 mmol) y luego una solución de 5-cloro-2-hidroxiacetofenona (1,00 g, 5,86 mmol) en metanol (17,0 mL). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. El granel del solvente orgánico se eliminó por evaporación al vacío. El residuo acuoso se extrajo con EtOAc (3 x 30 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se disolvió en un volumen mínimo de CH₂Cl₂ y n-pentano se añadió, que dio como resultado una precipitación. La suspensión obtenida se filtró y el precipitado se lavó con un poco de pentano frío y se secó al vacío para obtener el compuesto (XVI) (695 mg, 46%) en forma de un sólido anaranjado.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ_H 6,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, J = 3,0, 9,0 Hz), 7,33 (t, 1H, J = 7,5 Hz), 7,38–7,42 (m, 4H), 7,60 (d, 2H, J = 7,5 Hz); 8,63 (d, 1H, J = 16,0 Hz); ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ_C 110,6, 125,2, 127,8, 128,1, 128,8, 128,9, 129,4, 129,6, 133,0, 136,4, 137,1, 174,5, 188,2.

Éster 4-cloro-2-((E)-(3-fenil-acriloil))-fenólico del ácido trifluorometansulfónico (XVII):

A una solución del compuesto (XVI) (517 mg, 2,00 mmol) en CH₂Cl₂ (10,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (697 µL, 4,00 mmol). Anhídrido

trifluorometansulfónico (437 μL , 2,60 mmol) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a 0 °C. NH_4Cl sat. acuoso (5 mL) y agua (10 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 5 minutos. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 4:1 n-heptano:EtOAc para obtener (XVII) (757 mg, 97%) en forma de un aceite.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ_{H} 7,16 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz), 7,34 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 7,40–7,47 (m, 3H), 7,57 (dd, 1H, $J = 2,5, 9,0$ Hz), 7,60–7,62 (m, 2H), 7,69 (d, 1H, 16,0 Hz), 7,72 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ_{C} 124,1, 124,2, 129,0, 129,2, 130,7, 131,5, 132,8, 134,1, 134,6, 145,2, 147,8, 188,4.

(S)-6-Cloro-3-fenil-indan-1-ona (XVIII) (Minatti, A.; Zheng, X.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 9253–9258; incorporado en la presente por referencia en su totalidad).

A una solución de compuesto (XVII) (195 mg, 0,500 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió esponja protónica (214 mg, 1,00 mmol), acetato de paladio (6 mg, 0,025 mmol) y (*R*)-3,5-XylMeOBIPHEP (35 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 45 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con TBME (15 mL). La mezcla se lavó tres veces con agua (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna eluyendo con n-heptano:EtOAc 10:1 para obtener el compuesto (XVII) (94 mg, 77%, 64,0% ee).

^1H RMN (600 MHz, CDCl_3) δ_{H} 2,71 (dd, 1H, $J = 4,0, 19,5$ Hz), 3,25 (dd, 1H, $J = 8,0, 19,5$ Hz), 4,54 (dd, 1H, $J = 4,0, 8,0$ Hz), 7,10 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz), 7,20 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,25 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,31 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,50 (dd, 1H, $J = 2,0, 8,0$ Hz), 7,75 (d, 2H, $J = 2,0$ Hz); ^{13}C RMN (150 MHz, CDCl_3) δ_{C} 44,1, 47,2, 123,3, 127,3, 127,6, 128,3, 129,1, 134,4, 135,2, 138,3, 143,1, 156,1, 204,5.

Enantioenriquecimiento del compuesto (XVIII) por reprecipitación

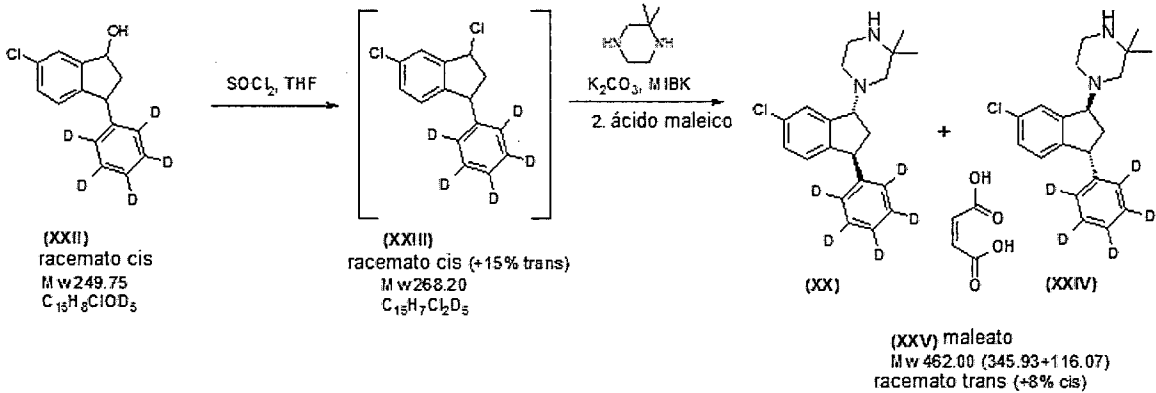
El compuesto (XVII) (940 mg, 3,87 mmol, 96% ee) se disolvió en un volumen mínimo de etanol en ebullición (99% v/v). La solución resultante se dejó enfriar lentamente hasta temperatura ambiente colocando el recipiente de vidrio que contenía la solución en el aire. Se formó un precipitado que se filtró de la solución para obtener el compuesto (XVIII) (700 mg, 99,9% ee, 74%). Un segundo lote del compuesto (XVIII) se pudo obtener enfriando el filtrado en el congelador (−8°C) para obtener el compuesto (XVIII) (80 mg, 98,6% ee, 9%).

Los datos analíticos (RMN y LC–MS) para el compuesto (XVIII) eran iguales a los informados con anterioridad.

Ejemplo 14: Producción en gran escala del compuesto (IV)

El siguiente proceso se desarrolló para la producción en gran escala de la sal de tartrato del compuesto (IV)

Esquema 16: Síntesis del maleato de rac-trans-1-(6-Cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-3,3-dimetil-piperazina



Procedimiento:

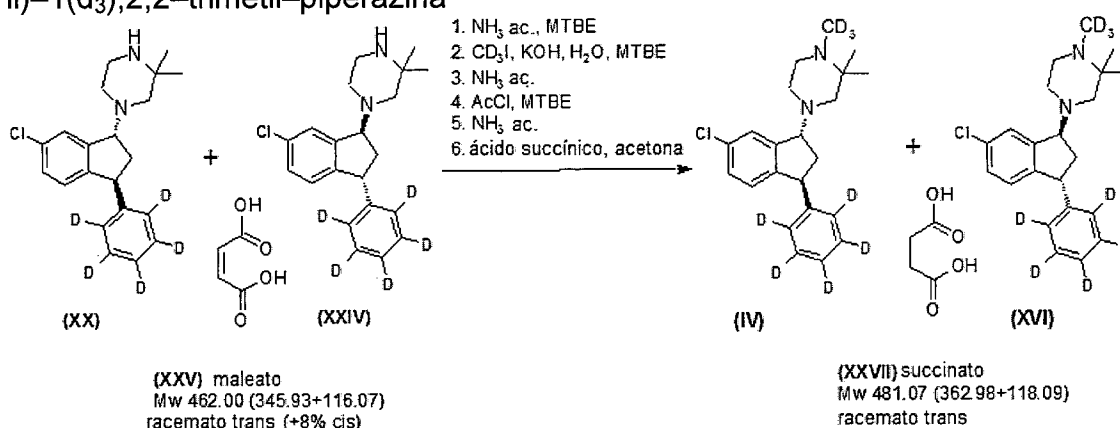
- 1.) 2,01 kg (16,9 mol) de cloruro de tionilo y 7,2 kg de tetrahidrofurano se mezclan y la reacción se enfría hasta 10–15 °C
- 2.) una solución de 2,76 kg (11,1 mol) de (XXII) en 7,2 kg de THF se añade lentamente y después de completar, se añaden 5,9 kg de tetrahidrofurano
- 3.) la reacción se agita a 15 °C durante aproximadamente 90 horas
- 4.) 16,7 kg de agua se enfría hasta 11 °C y se añade lentamente a la reacción, después se añaden 7,8 kg de hidróxido de sodio acuoso al 27,7% lentamente, seguido de 10 kg de acetato de etilo

- 5.) la mezcla se agita durante 20–40 minutos
- 6.) las fases se separan y la fase orgánica se reduce a un volumen de aproximadamente 6 L
- 7.) 16 kg de metilisobutilcetona se añaden y el volumen se reduce a aproximadamente 8 L
- 8.) 1,58 kg (11,4 mol) de carbonato de potasio, 1,69 kg (14,8 mol) de 2,2–dimetilpiperazina y se añaden 13,6 kg de metilisobutilcetona
- 9.) la reacción se agita durante 35 horas a 90–95 °C
- 10.) después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añaden 11 kg de agua y la mezcla se agita durante 30 – 60 minutos
- 11.) las fases se separan. Se añaden 13,7 kg de agua a la fase orgánica y la mezcla se agita lentamente durante 30 – 60 minutos
- 12.) las fases se separan y la fase orgánica se filtra en blanco
- 13.) 5 kg de metilisobutilcetona, 7,8 kg de agua y 5,9 kg de cloruro de hidrógeno acuoso al 36% se añaden y la mezcla se agita a 50 °C durante 30 – 60 minutos
- 14.) las fases se separan. Se añaden 8 kg de metilisobutilcetona a la acuosa y la mezcla se enfría hasta 10–15 °C
- 15.) una mezcla de 3,5 kg de metilisobutilcetona y 7,8 kg de amoníaco acuoso al 25% se añaden lentamente a la mezcla y la reacción se agita a 20–25 °C durante 60 – 90 minutos
- 16.) las fases se separan y la fase orgánica se lava con 10,5 kg de agua
- 17.) la fase orgánica se reduce a 8 L
- 18.) 1,19 kg (10,25 mol) de ácido maleico y 9 kg de metilisobutilcetona se añaden y la reacción luego se calienta hasta 75–80 °C
- 19.) después de enfriar hasta 10–15 °C, el precipitado se filtra y se lava con 10 kg de metilisobutilcetona
- 20.) el sólido se seca en un horno de vacío a 50 °C durante aproximadamente 20 horas para dar 3,47 kg (68% de rendimiento) de (XXV) maleato.

Datos de RMN para (XXV) maleato:

1H-RMN (dmso-d₆, 600 MHz, ppm): 8,60 (bs, 2H, ácido maleico), 7,39 (d, 1H, J = 1,6 Hz), 7,29 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,8 Hz), 6,98 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,04 (s, 2H, ácido maleico), 4,56 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 4,9 Hz), 4,48 (dd, 1H, J = 8,6 Hz, J = 6,2 Hz), 3,37 (bs, 1H), 3,16 (bs, 2H), 2,77 (bs, 1H), 2,58–2,50 (m, 3H), 2,31 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 2,12 (ddd, 1H, J = 13,8 Hz, J = 8,0 Hz, J = 6,0 Hz), 1,33 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

Esquema 17: Síntesis del succinato de rac-trans-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazina



Procedimiento:

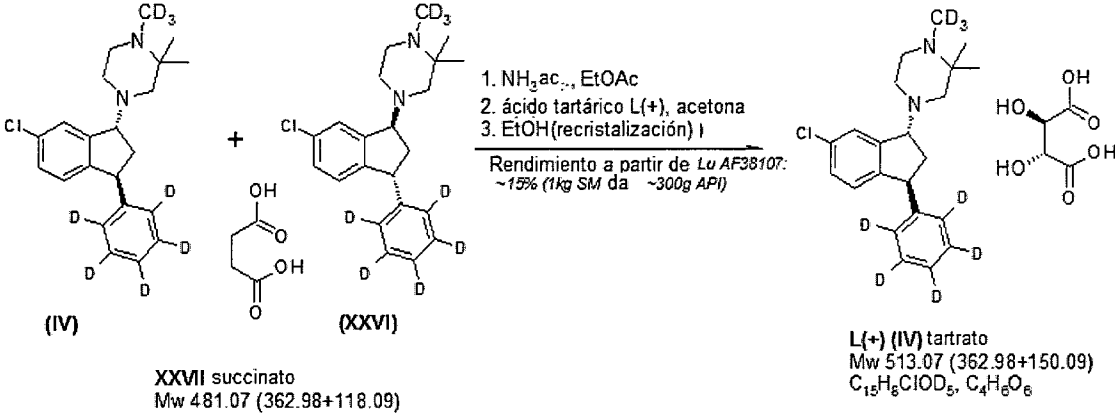
- 1.) 1,1 kg (2,38 mol) de (XXV) maleato, 11 L de éter metil-ter-butílico, 1,8 L de agua y 1 L de amoníaco acuoso al 25% se agitan durante 1 – 2 horas
- 2.) las fases se separan y la fase orgánica se lava dos veces con 2 L de agua
- 3.) una solución de 254 g (3,85 mol) de hidróxido de potasio acuoso al 85% y 1,5 L de agua se añaden a la fase orgánica, seguido de adición de 450 g (3,11 mol) yoduro de metilo (d₃) (CD₃I)
- 4.) la reacción se agita a 20–25 °C durante 16 – 24 horas
- 5.) 2 L de agua se añaden y el subproducto precipitado se filtra
- 6.) 0,8 L de agua y 0,2 L de amoníaco acuoso al 25% se añaden al filtrado y la mezcla se agita durante 20 – 40 minutos
- 7.) las fases se separan y la fase orgánica se lava con 2 L de agua
- 8.) las fases se separan y 38 g (0,48 mol) de cloruro de acetilo se añaden a la fase orgánica que se agita durante 20 – 40 minutos

- 9.) 0,8 L de agua y 0,2 L de amoníaco acuoso al 25% se añaden y la mezcla se agita durante 20 – 40 minutos
- 10.) las fases se separan y la fase orgánica se lava con 2 L de agua
- 11.) la fase orgánica se reduce hasta sequedad y se añade acetona
- 12.) 225 g (1,91 mol) de ácido succínico y acetona se añaden de modo que el volumen de reacción es de aproximadamente 6 – 6,5 L
- 13.) La reacción se calienta a reflujo y luego se enfría a 5–10 °C
- 14.) El precipitado se filtra y se lava con 1 L de acetona
- 15.) El sólido se seca en un horno de vacío a 50 °C durante más de 16 horas para dar 630 g (55% de rendimiento) de (XXVII) succinato

Datos de RMN para (XXVII) succinato:

¹H–RMN (dmso–d₆, 600 MHz, ppm): 7,33 (d, 1H, J = 1,9 Hz), 7,26 (dd, 1H, J = 8,1 Hz, J = 2,0 Hz), 6,95 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,46 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 5,1 Hz), 4,46 (dd, 1H, J = 8,8 Hz, J = 5,8 Hz), 2,65–2,56 (m, 4H), 2,46–2,41 (m, 1H), 2,37 (s, 4H, succinic acid), 2,31 (bs, 1H), 2,13 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 2,02 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, J = 7,8 Hz, J = 6,0 Hz), 1,04 (s, 3H), 1,02 (s, 3H).

Esquema 18: Síntesis del L(+)-tartrato de 4–((1R,3S)–6–cloro–3–fenil(d₅)–indan–1–il)–1(d₃),2,2–trimetil–piperazina



Procedimiento:

- 1.) 1,0 kg (2,08 mol) de (XXVII) succinato, 8 L de acetato de etilo, 2 L de agua y 1 L de amoníaco acuoso al 25% se agitan durante 0,5 – 1 horas
- 2.) las fases se separan y la fase orgánica se lava con 2 L de agua
- 3.) la fase orgánica se reduce a aproximadamente 1,5 L
- 4.) 10 L de acetona y 312 g (2,08 mol) de ácido L(+)-tartárico se añaden

- 5.) la reacción se calienta a reflujo y luego se enfría a 5–10 °C
- 6.) el precipitado se filtra, se lavan con 1,2 L de acetona
- 7.) la torta de filtro húmeda se recarga y se añaden 11 L de etanol absoluto
- 8.) la reacción se calienta a reflujo y luego se enfría a 5–10 °C
- 9.) el precipitado se filtra y se lava con 1,2 L de etanol absoluto
- 10.) el sólido se seca en un horno de vacío a 50 °C durante más de 16 horas para dar 395 g (37% de rendimiento) de (IV) L(+)-tartrato

Datos de RMN para (IV) L(+)-tartrato:

¹H-RMN (dmso-d₆, 600 MHz, ppm): 7,36 (s, 1H), 7,27 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,96 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,50 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 5,1 Hz), 4,45 (dd, 1H, J = 8,5 Hz, J = 5,8 Hz), 4,07 (s, 2H, tartrato), 2,95 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,61–2,50 (m, 3H), 2,31 (d, 1H, J = 11,7 Hz), 2,04 (ddd, 1H, J = 13,7 Hz, J = 7,8 Hz, J = 6,0 Hz) 1,21 (s, 3H), 1,18 (s, 3H).

Ejemplo 15: Caracterización fisicoquímica de sales del compuesto (IV)

pK_a y log P/D del compuesto (IV)

Se determinó el pK_a mediante titulación potenciométrica de la base con una intensidad iónica 0,16 para lo cual se utilizó MeOH como cosolvente. Se llevaron a cabo tres series de tres titulaciones repetidas sobre la misma solución de la muestra de una manera convencional de pH bajo a alto, y se creó una curva de diferencia a partir de cada una de estas titulaciones mediante sustracción de blanco. Se calcula el valor aparente de pK_a para cada relación MeOH:agua a partir de las curvas de diferencia, y se determina el valor de pK_a mediante extrapolación a cero contenido de MeOH.

El valor inferior de pK_a es demasiado bajo para ser determinado mediante titulación potenciométrica, ya que se encontraron valores fiables solamente inferiores a aproximadamente 3. Se determinó que el pK_a elevado era de 8,9 + 0,1.

El pK_a inferior fue determinado mediante detección de espectroscopia por absorción de muestra en inmersión durante la titulación de la base con una intensidad iónica de 0,16 para lo cual se utilizó MeOH como cosolvente. El cambio en los espectros de absorción como una función de la ionización se utiliza para

calcular el valor de pK_a . Se llevaron a cabo dos series de tres titulaciones repetidas sobre la misma solución de la muestra, de pH bajo a alto, con un montaje de fotodiodos como detección adicional. Se calcula el valor aparente de pK_a para cada relación de MeOH:agua mediante análisis de factor objetivo sobre el cambio en los espectros de absorción, y se determina el valor de pK_a mediante extrapolación a un contenido cero de MeOH.

Resultado: por cálculo, el pK_a inferior resultó ser $2,5 \pm 0,1$

Se determinó el perfil logD mediante titulación a 27°C y una intensidad iónica de aproximadamente 0,16. Se llevó a cabo una serie de tres titulaciones repetidas sobre la misma muestra en solución, de pH bajo a alto. Se llevó a cabo la primera titulación con una pequeña cantidad de n-octanol presente en la solución, y la segunda y tercera titulación con cantidades crecientes.

Se creó una curva de diferencias a partir de cada una de estas titulaciones mediante sustracción de blanco, y a partir de estas curvas de diferencias se calcularon los valores aparentes de pK_a (p_oK_a). A partir del cambio en los valores aparentes de pK_a (ΔpK_a) con la relación n-octanol:agua combinado con el valor real de pK_a , se calculó el valor LogP, y se derivó el perfil LogD. Se determinaron los siguientes valores: $\text{Log P} = 5,4 \pm 0,4$ y $\text{Log D}_{7,4} = 3,9 \pm 0,4$.

Punto de fusión determinado por DSC

El punto de fusión de la sal tartrato de hidrógeno (R,R) del compuesto (IV) fue determinado mediante DSC (differential scanning calorimetry, calorimetría de barrido diferencial), para lo cual se utilizó un TA instruments DSC Q1000 que calentaba la muestra a razón de $5^\circ/\text{minuto}$. Se colocó la muestra en una sartén cubierta con un agujero de alfiler perforado.

La fusión se caracteriza por temperaturas de iniciación y de pico de la endotérmica de fusión, y se calcula la entalpía a partir del área del pico. Sobre la base del termograma de DSC se encontró una temperatura de iniciación de $187,4^\circ\text{C}$ y una temperatura pico de $189,4^\circ\text{C}$. La entalpía de la fusión era de 96 J/g correspondiente a 49 kJ/mol , sin embargo, el termograma indica que la fusión tiene lugar bajo descomposición, lo que significa que la entalpía probablemente contenga otra energía diferente de la de la fusión.

Solubilidad

Se midió la solubilidad de la sal tartrato de (R,R)–hidrógeno del compuesto (IV) en soluciones acuosas y en ciclodextrinas, con los siguientes resultados (Tabla 5):

5 Tabla 5. Solubilidad de la sal tartrato de (R,R)–hidrógeno del compuesto (IV).

Solvente	Concentración medida (mg base/ml)	pH
Tartrato de hidrógeno en agua, 5 °C	3,1	3,25
Tartrato de hidrógeno en agua, temperatura ambiente	4,0	3,15
Tartrato de hidrógeno en agua, 37 °C	6,6	3,08
Solvente	Concentración medida (mg base/ml)	pH
10%HPβCD	25,2	3,59
5%HPβCD, a temperatura ambiente	15,5	3,61
5% de HPβCD, a 5 °C	12	

Polimorfismo

Se ha aislado una forma cristalina libre de solvente, del tartrato. El XRPD de esta forma se muestra en la Figura 18, y en la presente lleva la denominación de "polimorfo A".

Sales del compuesto (IV)

Se prepararon cuatro sales por precipitación de compuesto (IV) a partir de de EtOH al 99%

Los datos analíticos se dan en la siguiente tabla (Tabla 6).

15 Tabla 6. Datos para las sales del compuesto (IV)

Sal	DSC (T _{inicio} °C)	Solubilidad (mg/ml)	pH
-----	------------------------------	------------------------	----

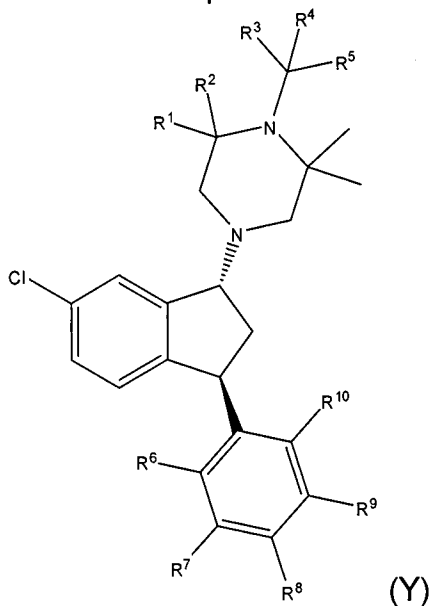
Fosfato de dihidrógeno	Degradación a 250 °C	1,4	4,67
Fumarato de hidrógeno	202,7 °C	1,2	4,10
Maleato de hidrógeno	150,4 °C	1,2	4,94
Malonato de hidrógeno	145,0 °C seguido por degradación	9,5	4,08
Tartrato de hidrógeno	187 °C	4,0	3,15
Base	59,9	0,1	7,6

Si bien la invención ha sido descrita e ilustrada en las formas de realización ilustrativas precedentes, se da por entendido que la presente revelación ha sido hecha solamente a título de ejemplo, y que es posible efectuar numerosos cambios en los detalles de implementación de la invención, sin apartarse del espíritu y alcance de la invención, la cual está delimitado solamente por las reivindicaciones que siguen. Los rasgos de las formas de realización reveladas pueden ser combinados y reordenados de diversas maneras dentro de los alcances y espíritu de la invención, de manera de producir otras formas de realización que también se hallan dentro de los alcances de la invención. Las personas con pericia en la especialidad reconocerán, o podrán determinar, en base a una simple experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las formas de realización específicamente descritas en esta revelación. Dichos equivalentes están destinados a quedar abarcados dentro de los alcances de las reivindicaciones siguientes.

Traducción realizada por Rafael Baracaldo
Id. 256547-COLO 3003 841 133 3

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula Y:



en donde

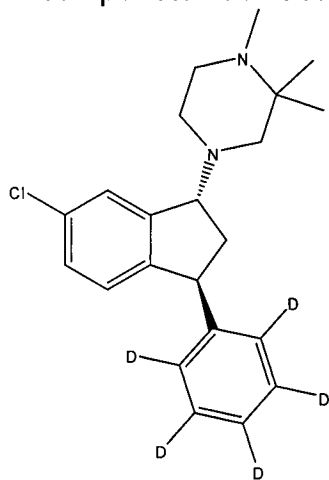
$R^1 - R^{10}$ son, de modo independiente, hidrógeno o deuterio, en donde al menos uno de $R^1 - R^{10}$ comprende al menos aproximadamente el 50% de deuterio o una de sus sales por adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde $R^6 - R^{10}$ son cada uno deuterio.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde $R^3 - R^5$ son cada uno hidrógeno.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde $R^3 - R^5$ son cada uno deuterio.

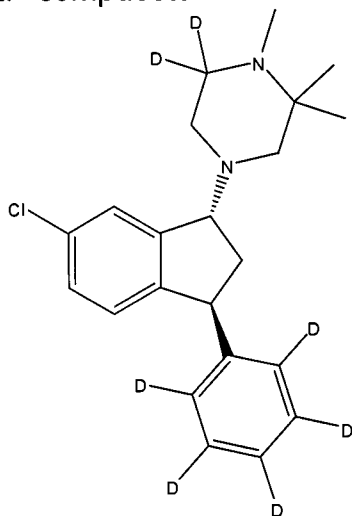
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el



compuesto es

(1R,3S)-(II).

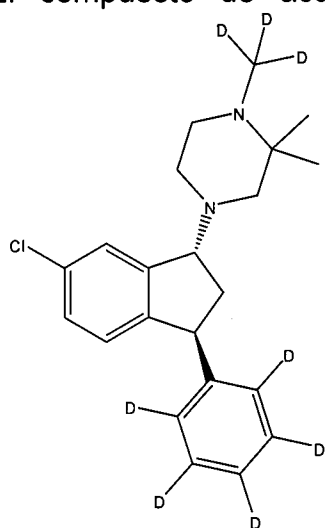
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el



compuesto es

(1R,3S)-(VII).

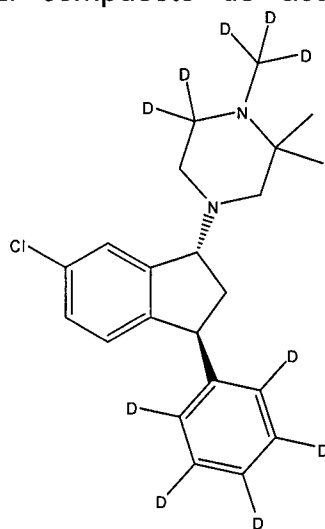
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el



compuesto es

(1R,3S)-(IV).

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el



compuesto es

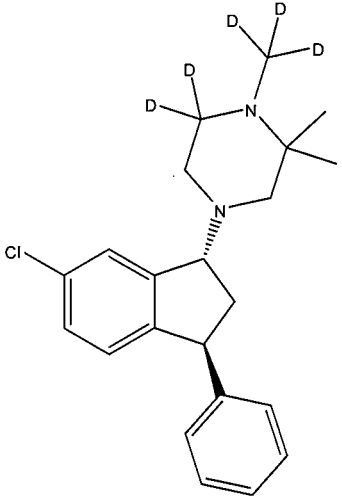
(1R,3S)-(VI).

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ y R² son cada uno deuterio.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R³–R⁵ son cada uno deuterio.

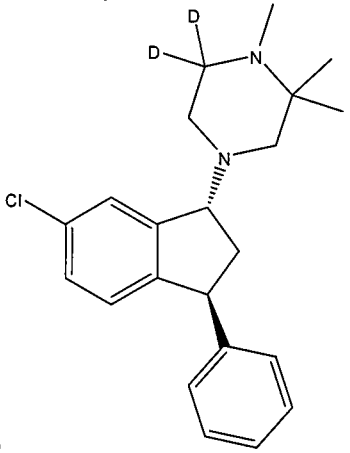
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R³–R⁵ son cada uno hidrógeno.

5 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el



compuesto es (1*R*,3*S*)–(V).

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el

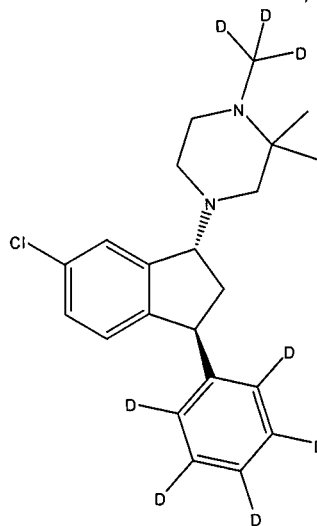


compuesto es (1*R*,3*S*)–(III).

10 14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–13, en donde al menos aproximadamente el 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

15 15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–14, en donde al menos aproximadamente el 90% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el



compuesto es la sal de tartrato de hidrógeno de

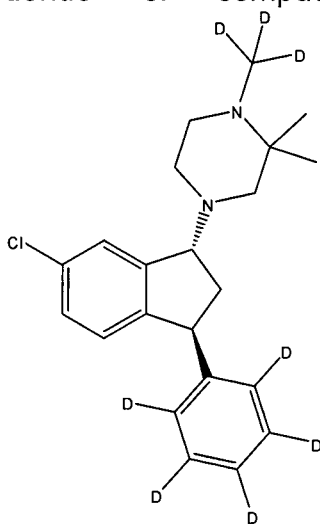
(1R,3S)-(IV).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el compuesto existe en forma polimórfica A y tiene un patrón de difracción de XRPD tal como se indica en la Figura 18.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16, en donde al menos aproximadamente el 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

19. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y uno o varios portadores, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto es la sal de tartrato de hidrógeno de



(1R,3S)-(IV).

21. La composición de acuerdo con las reivindicaciones 19 ó 20, en donde el portador comprende hidroxipropil-β-ciclodextrina en agua y en donde al menos aproximadamente el 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

22. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-21 en el tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

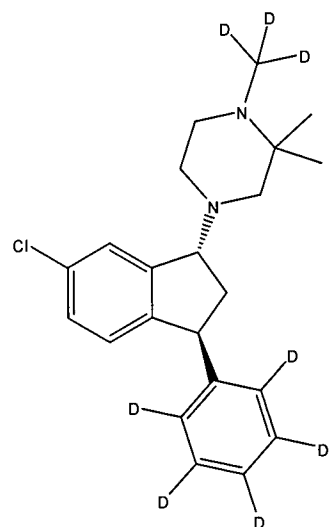
23. Uso del compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-18 o de la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 19-21 para la producción de un medicamento para el tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos.

24. Uso de acuerdo con las reivindicaciones 22 ó 23, en donde la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno bipolar o manía en trastorno bipolar.

25. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, que también comprende un compuesto seleccionado del grupo que consiste en sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

26. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-24, en donde la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia.

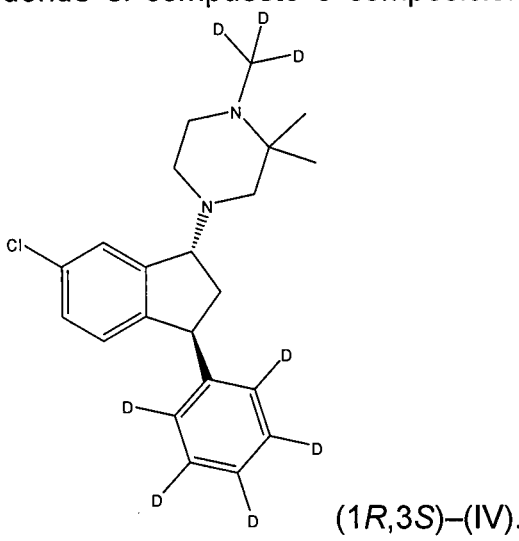
27. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 22-26, en donde la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia, en donde la composición farmacéutica comprende una cantidad efectiva de sal de tartrato de



hidrógeno de (1*R*,3*S*)–(IV) e hidroxipropil–β–ciclodextrina en agua y en donde al menos aproximadamente el 85% de (IV) tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

- 5 28. Un método de tratamiento de psicosis, otras enfermedades que incluyen síntomas psicóticos, trastornos psicóticos o enfermedades que se presentan con síntomas psicóticos que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1–18 o la composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18–20 a un sujeto que lo necesita.
- 10 29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde la psicosis o enfermedad que incluye síntomas psicóticos es esquizofrenia.
30. El método de acuerdo con la reivindicación 28 ó 29, que también comprende la administración de uno o varios agentes neurolépticos.
- 15 31. El método de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el agente neuroléptico está seleccionado de sertindol, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripiprazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona y osanetant.

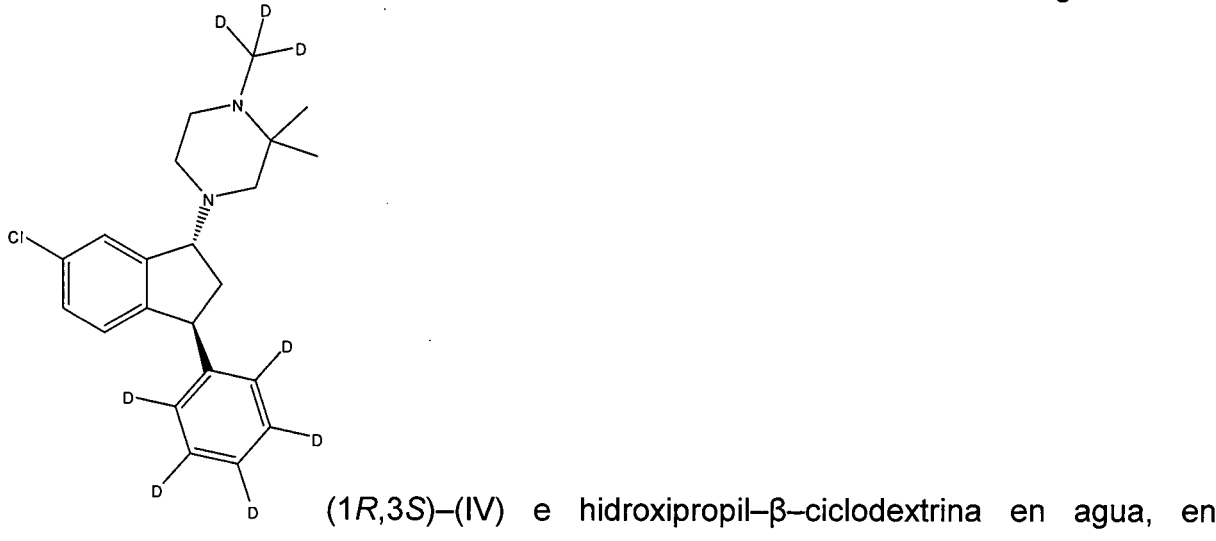
32. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28–31, en donde el compuesto o composición comprende la sal de tartrato de hidrógeno de



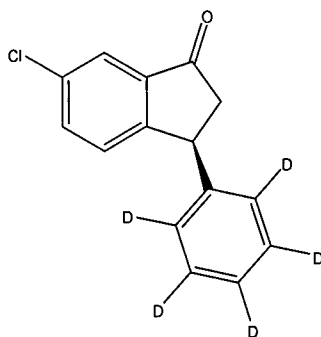
33. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28–32, en donde al menos aproximadamente el 85% del compuesto tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.

34. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28–33, en donde la composición comprende hidroxipropil–β–ciclodextrina en agua.

35. Un método de tratamiento de esquizofrenia en un sujeto que lo necesita que comprende la administración de una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de sal de tartrato de hidrógeno de

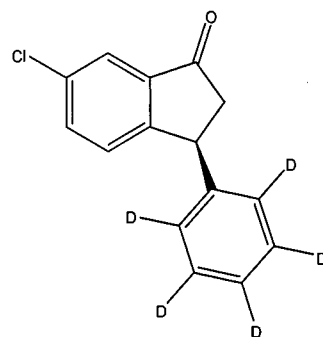


donde al menos aproximadamente el 85% de (IV) tiene un átomo de deuterio en cada posición designada como deuterio y cualquier átomo no designado como deuterio está presente en aproximadamente su abundancia isotópica natural.



36. Un compuesto de la fórmula

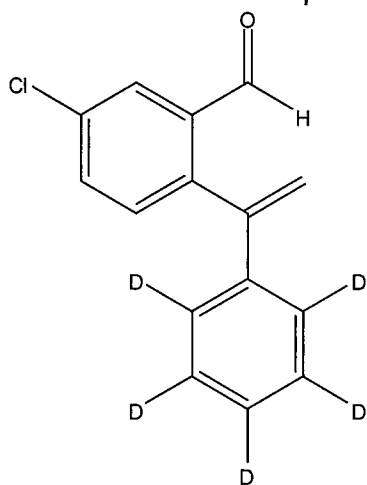
(S)-(XV).



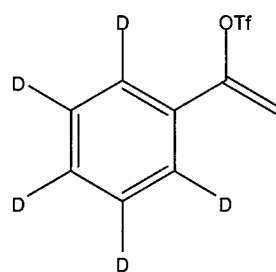
37. Un proceso para la preparación del compuesto (S)-(XV) que comprende el tratamiento del compuesto (XIV) con [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄.

38. El proceso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde se usa [(S)-BINAP]Rh(I)BF₄ en una cantidad catalítica.

39. Un proceso para la preparación de compuesto

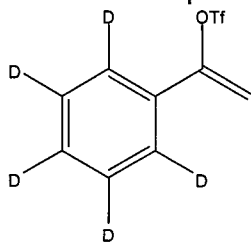


(XIV) que comprende a) tratamiento de



(XII) con bis(pinacolato)diboro y b) tratamiento con 2-bromo-5-clorobenzaldehído.

40. El proceso de acuerdo con la reivindicación 39, en donde el tratamiento



de (XII) con bis(pinacolato)diboro también comprende la adición de Pd (II).

41. El proceso de acuerdo con la reivindicación 40, en donde el tratamiento con 2-bromo-5-clorobenzaldehído también comprende la adición de Pd (0).

42. Un proceso de preparación del compuesto (1*R*,3*S*)-(IV) tartrato que comprende el tratamiento de *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃), 2, 2-trimetil-piperazina racémica con ácido L-(+)-tartárico.

43. El proceso de acuerdo con la reivindicación 42, en donde la *trans*-1-(6-cloro-3-fenil(d₅)-indan-1-il)-1(d₃),2,2-trimetil-piperazina racémica se genera a partir de su correspondiente sal de succinato.

10

15

Traducción realizada por Rafael Baracaldo
Id. 256547-COLO 3003 841 133 3

RESUMEN

La presente invención se refiere a 1-piperazino-3-fenil-indanos deuterados y sus sales con actividad en receptores dopamínicos D1 y D2, así como los receptores de 5HT₂ en el sistema nervioso central, a medicamentos que comprenden tales compuestos como ingredientes activos, al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades en el sistema nervioso central y a métodos de tratamiento que comprenden la administración de tales compuestos.

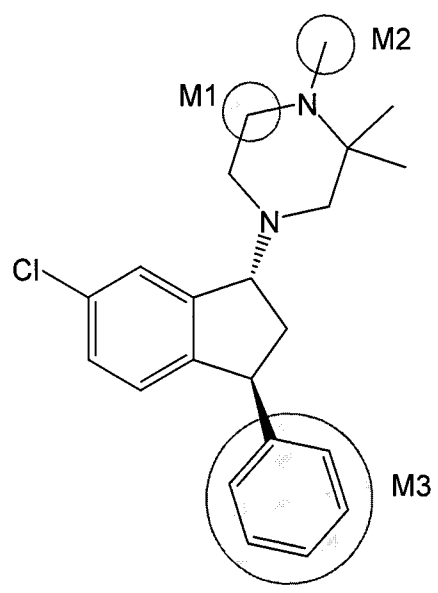


Fig. 1

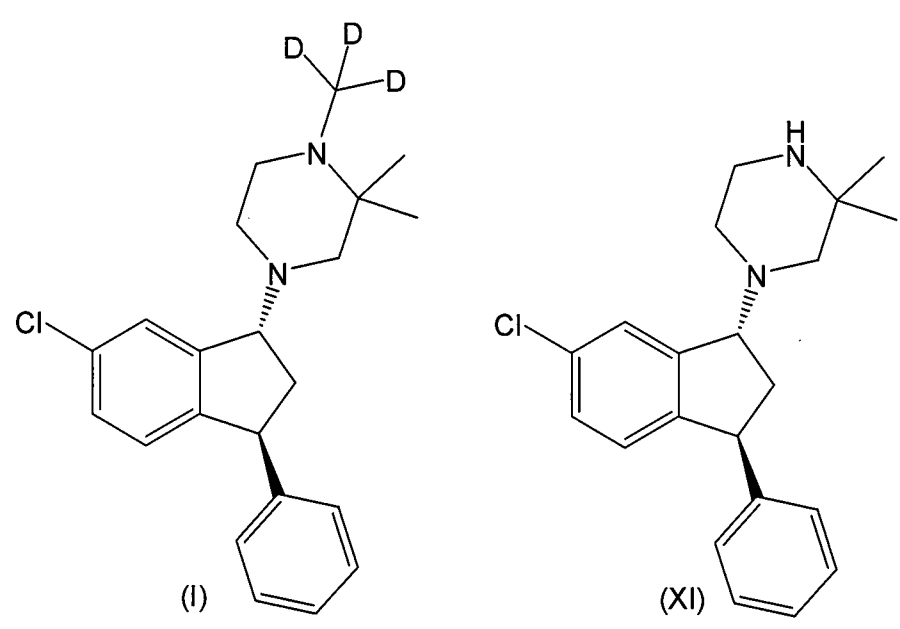


Fig. 2

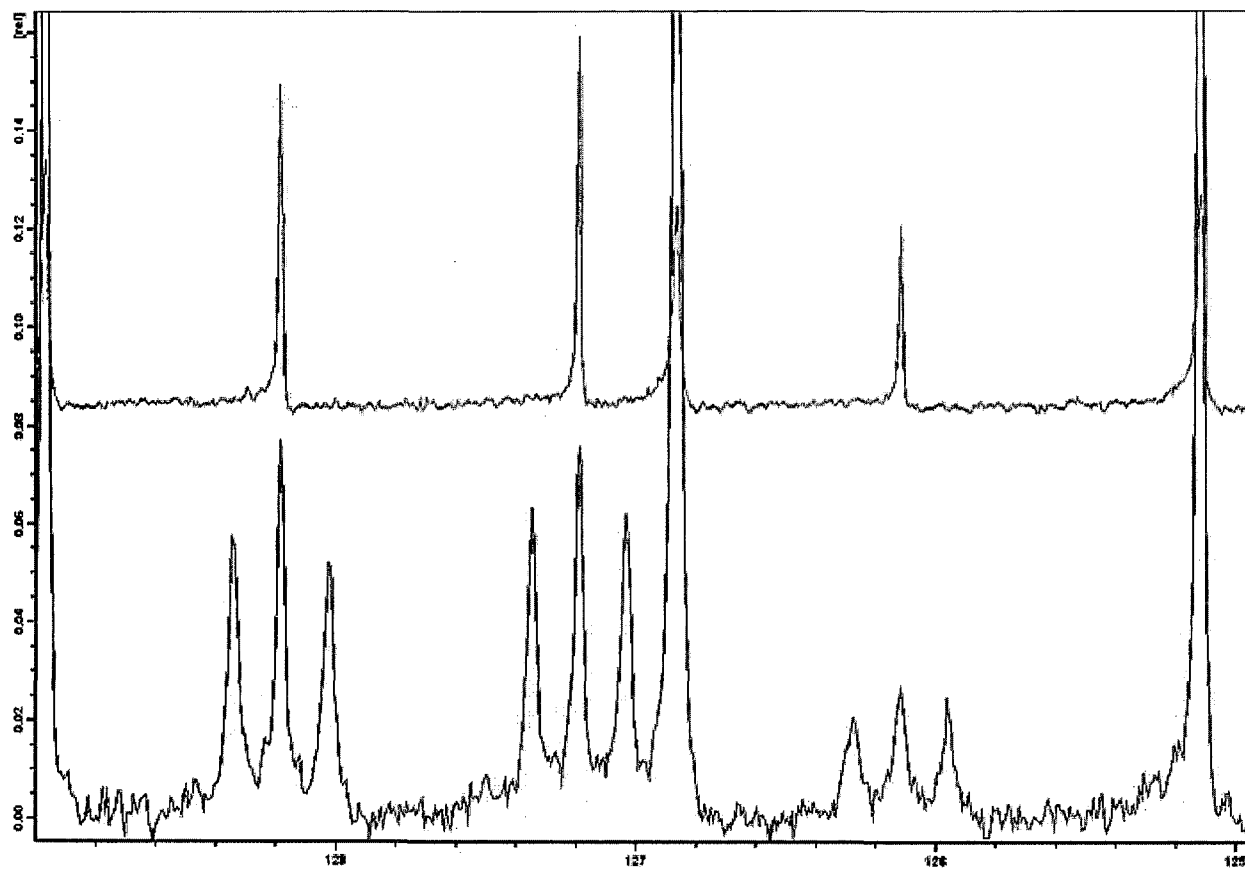


Fig. 3A

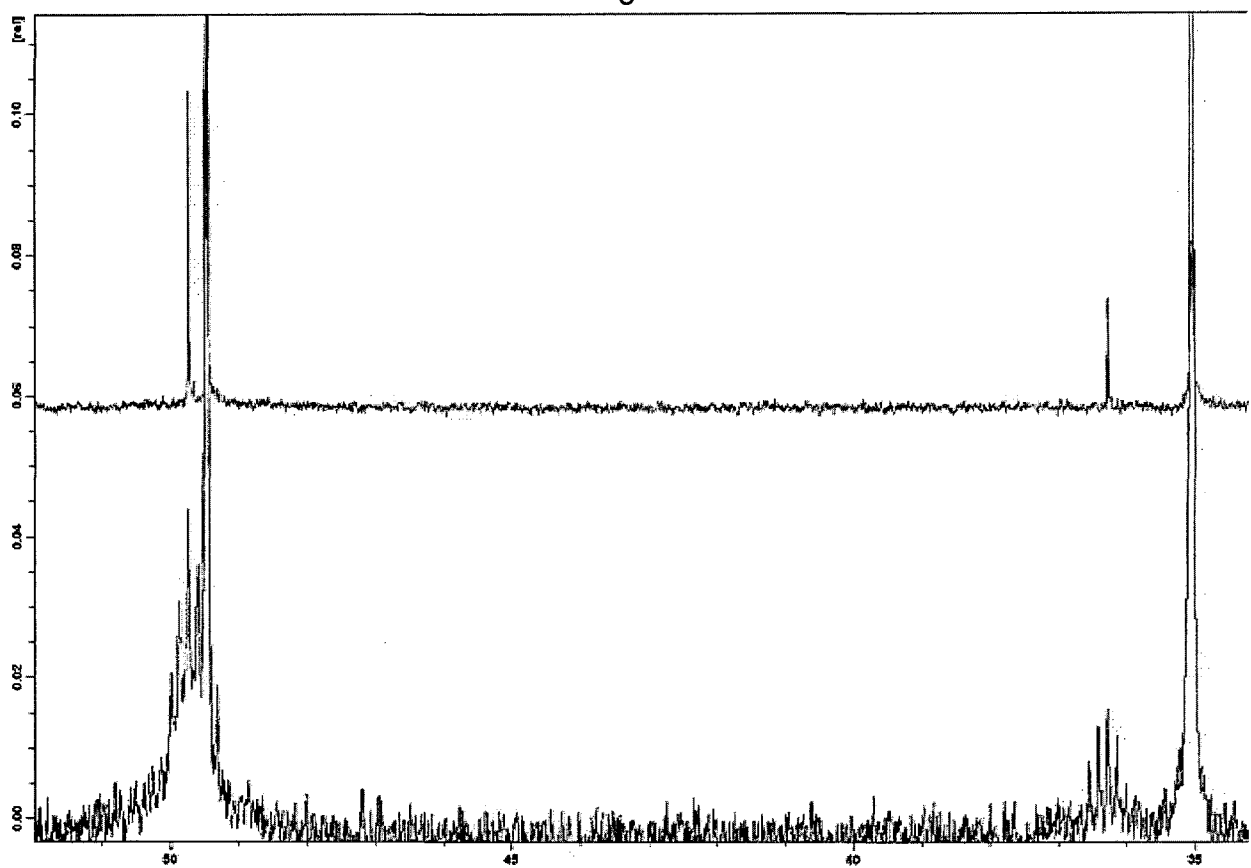


Fig. 3B

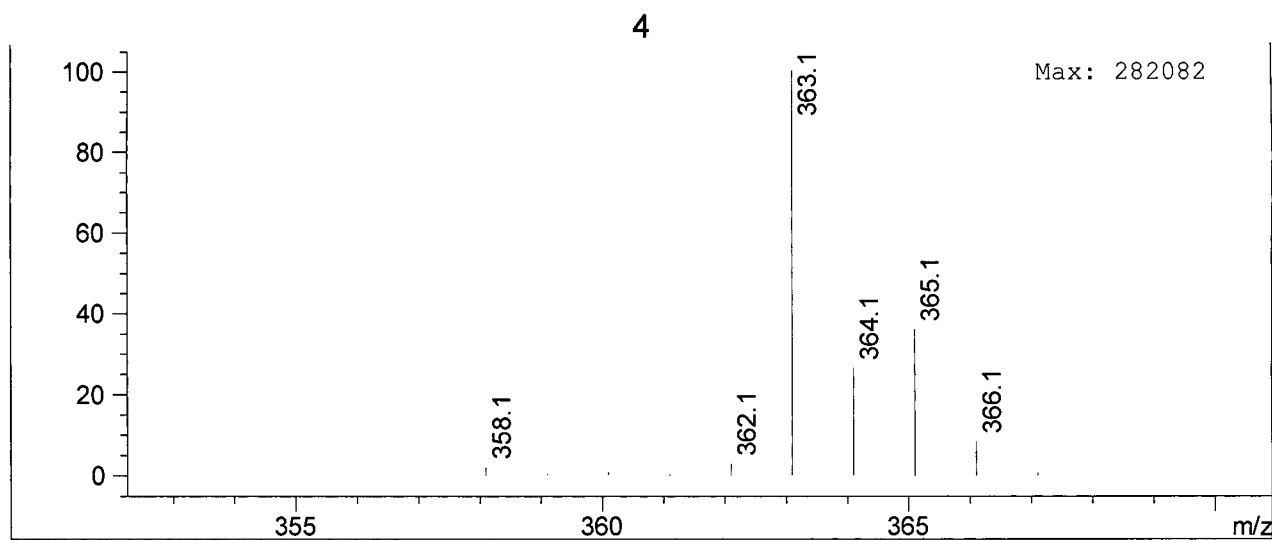


Fig. 4

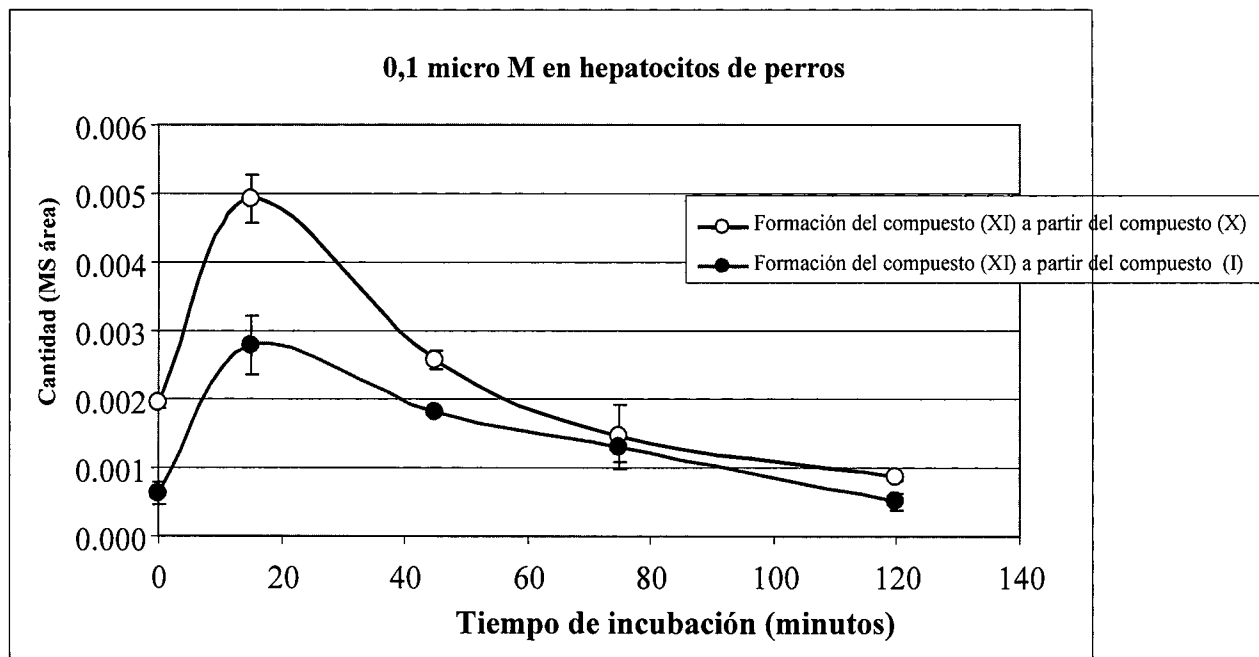


Fig. 5

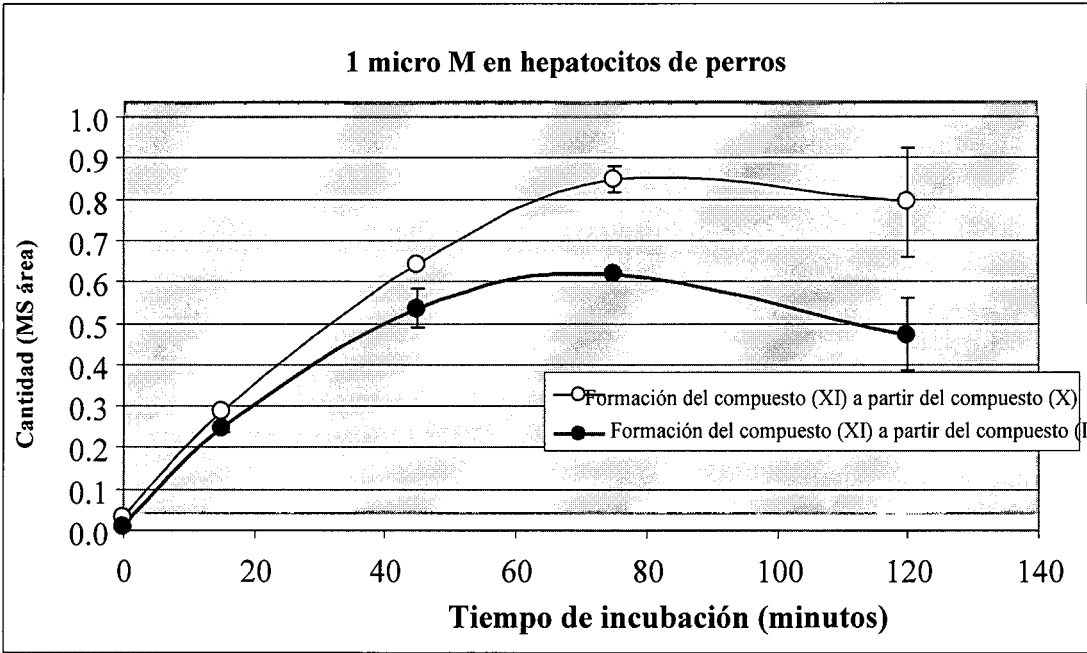


Fig. 6

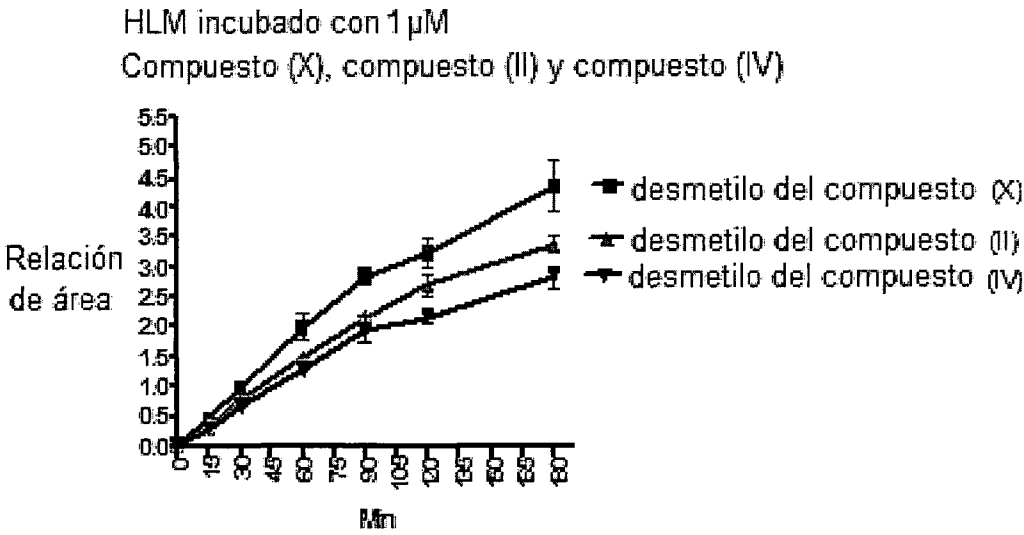


Fig. 7

HLM incubado con 1 μ M
Compuesto (X), compuesto (II) y compuesto (IV)

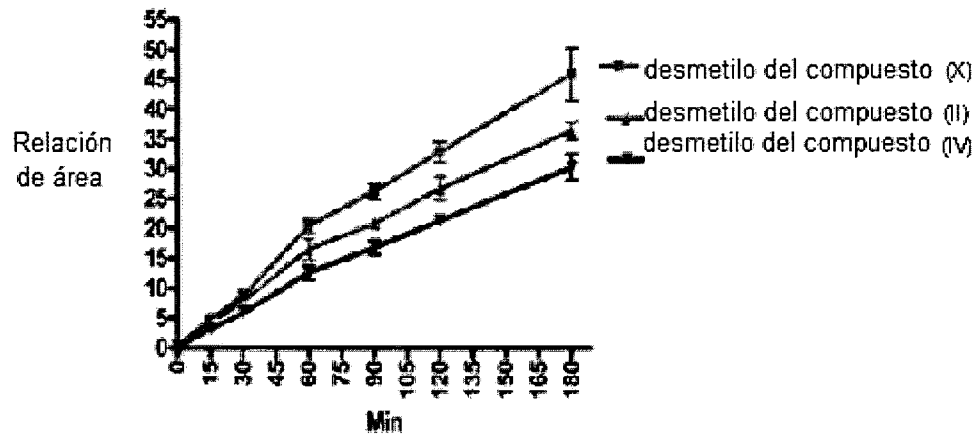


Fig. 8

HLM incubado con 10 μ M
Compuesto (X) y compuesto (III)

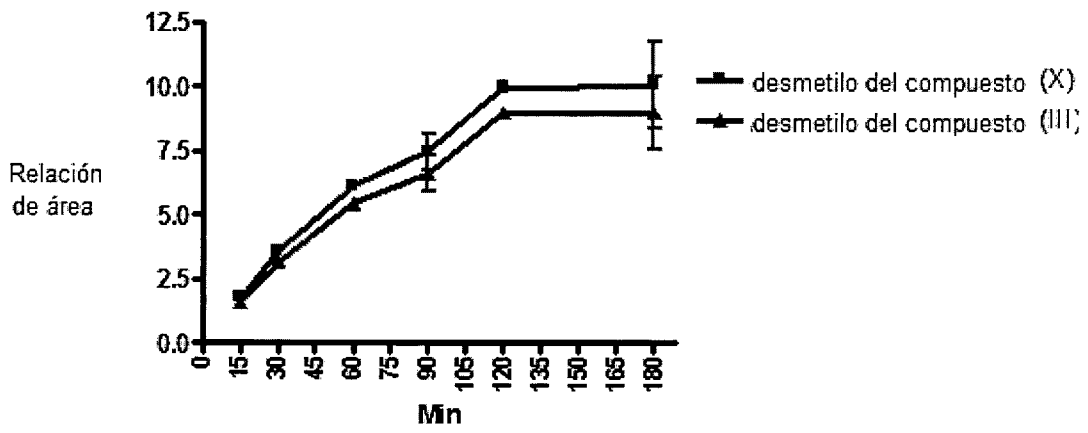


Fig. 9

HLM incubado con 10 μ M
Compuesto (X) y compuesto (V)

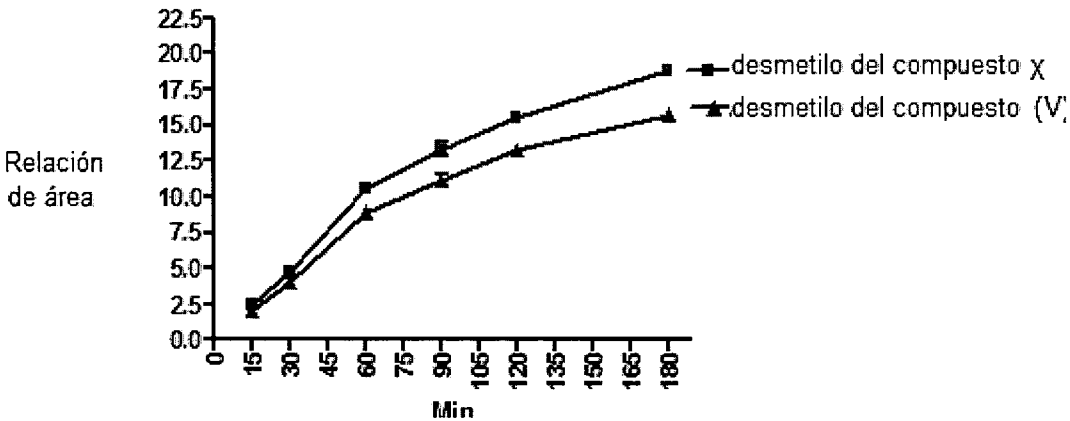


Fig. 10

HLM incubado con 10 μ M
Compuesto (X) y compuesto (VI)

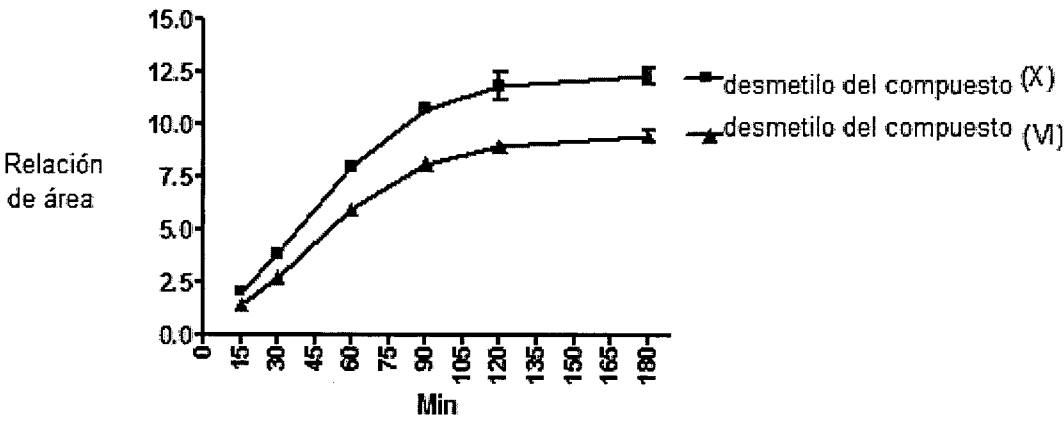


Fig. 11

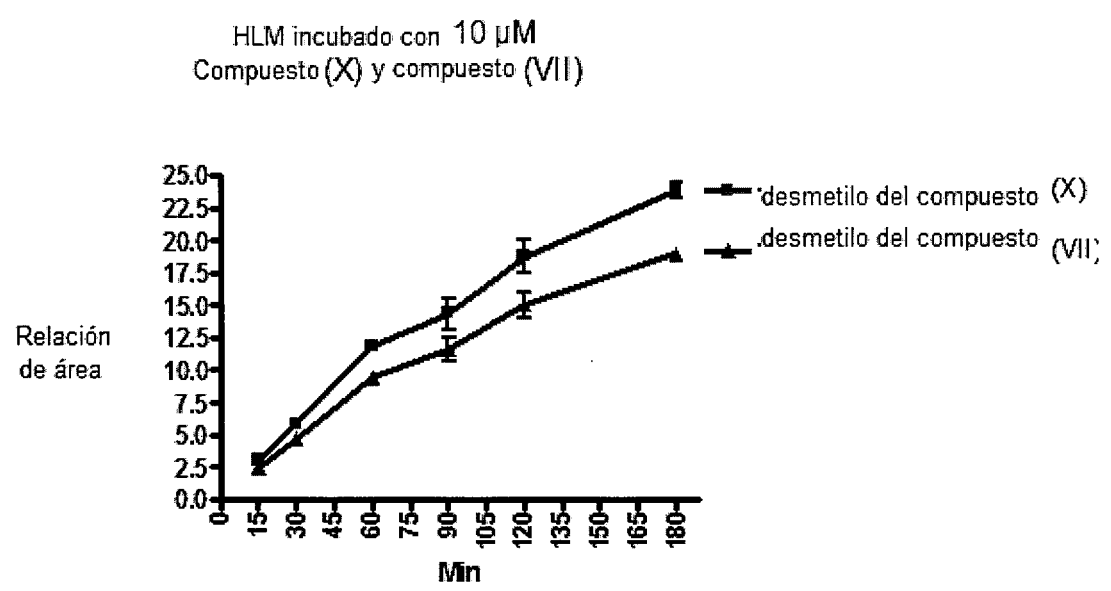
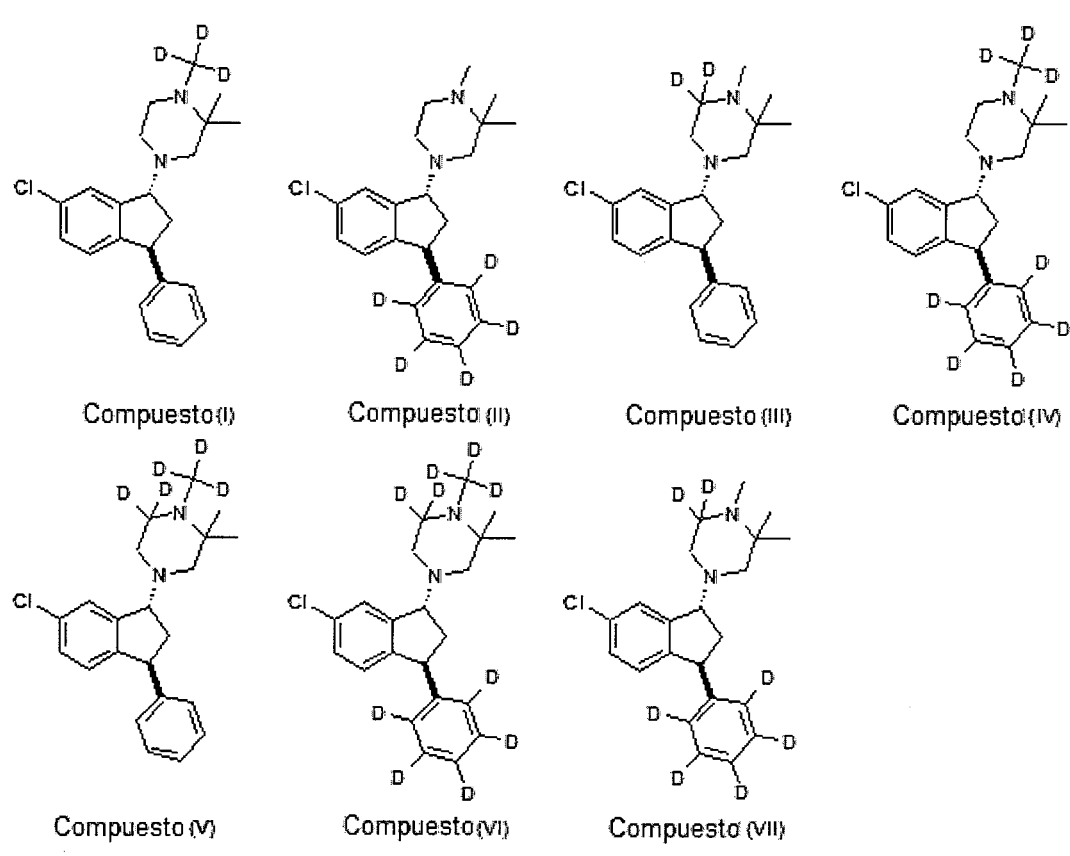


Fig. 12



10

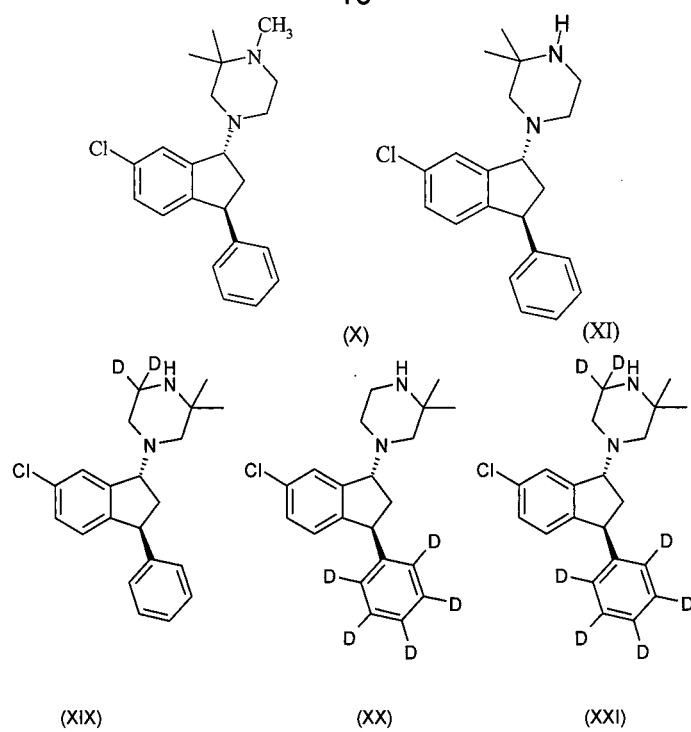


Fig. 13

CYP2C19 incubado con 10 μ M
compuesto (X) y compuesto (II)

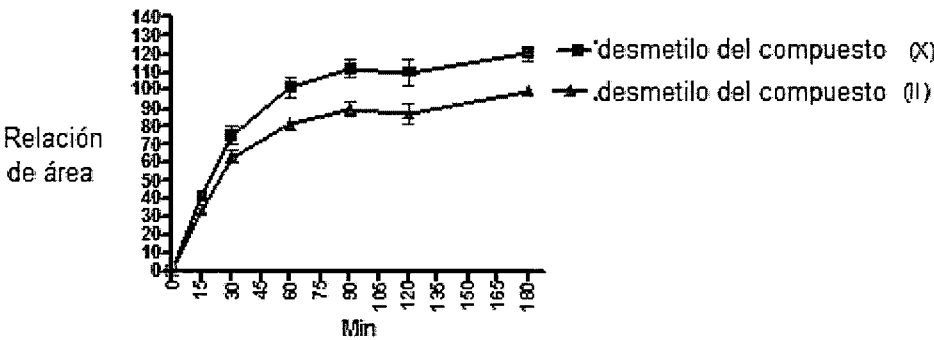


Fig. 14

CYP2C19 incubado con 10 μ M
compuesto (X) y compuesto (IV)

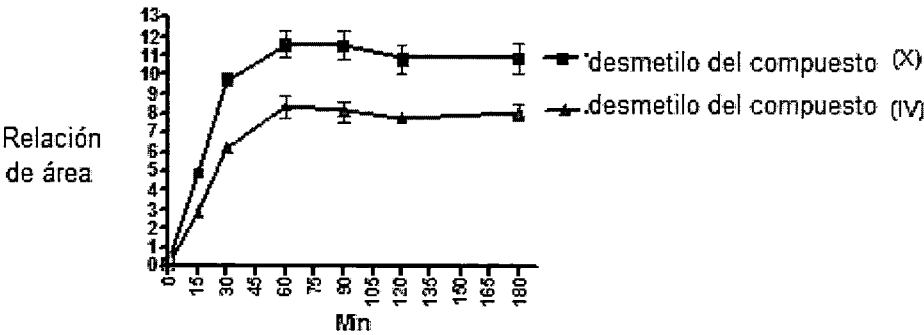


Fig. 15

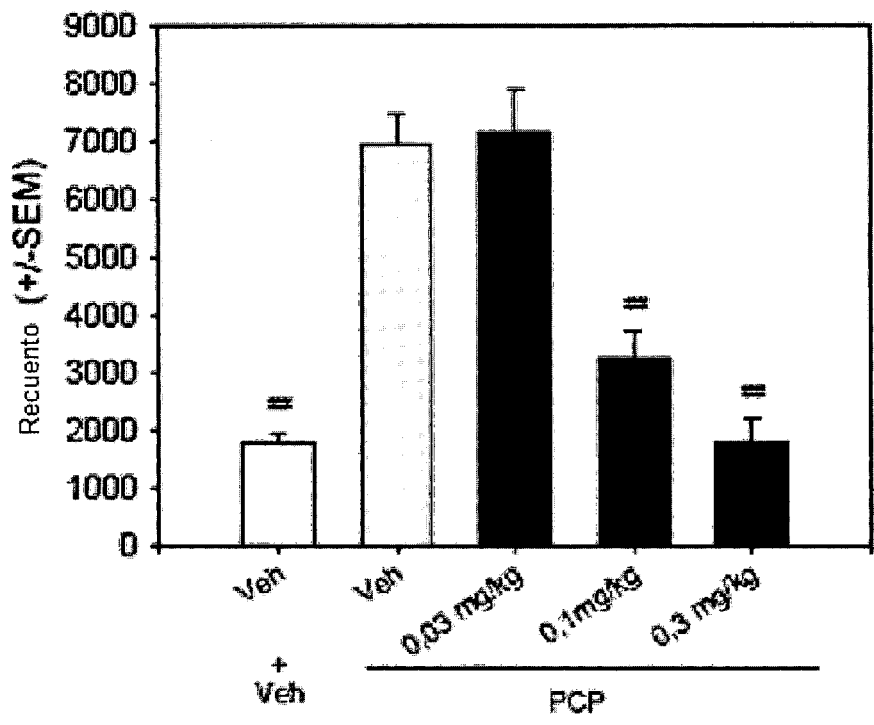


Fig. 16

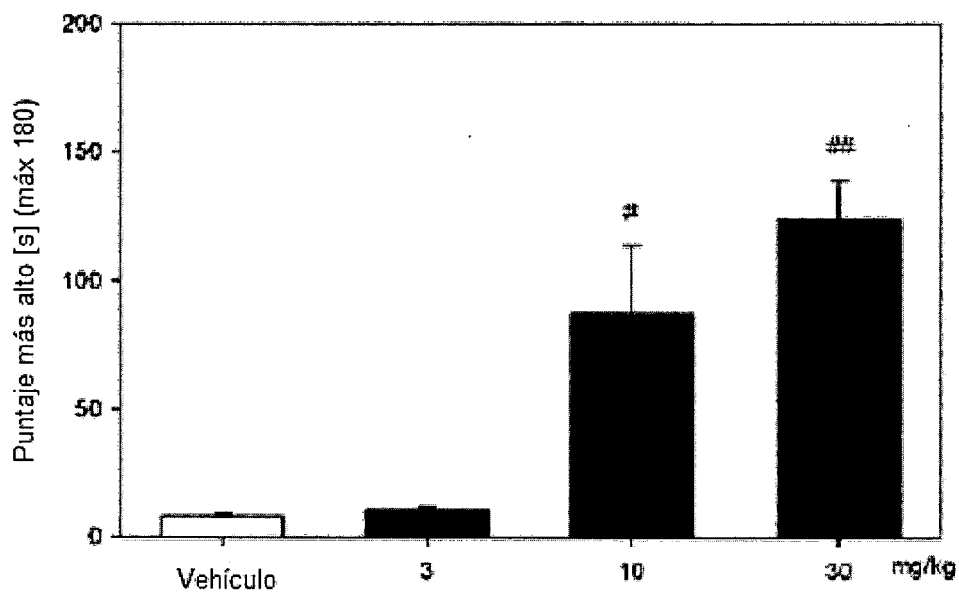


Fig. 17

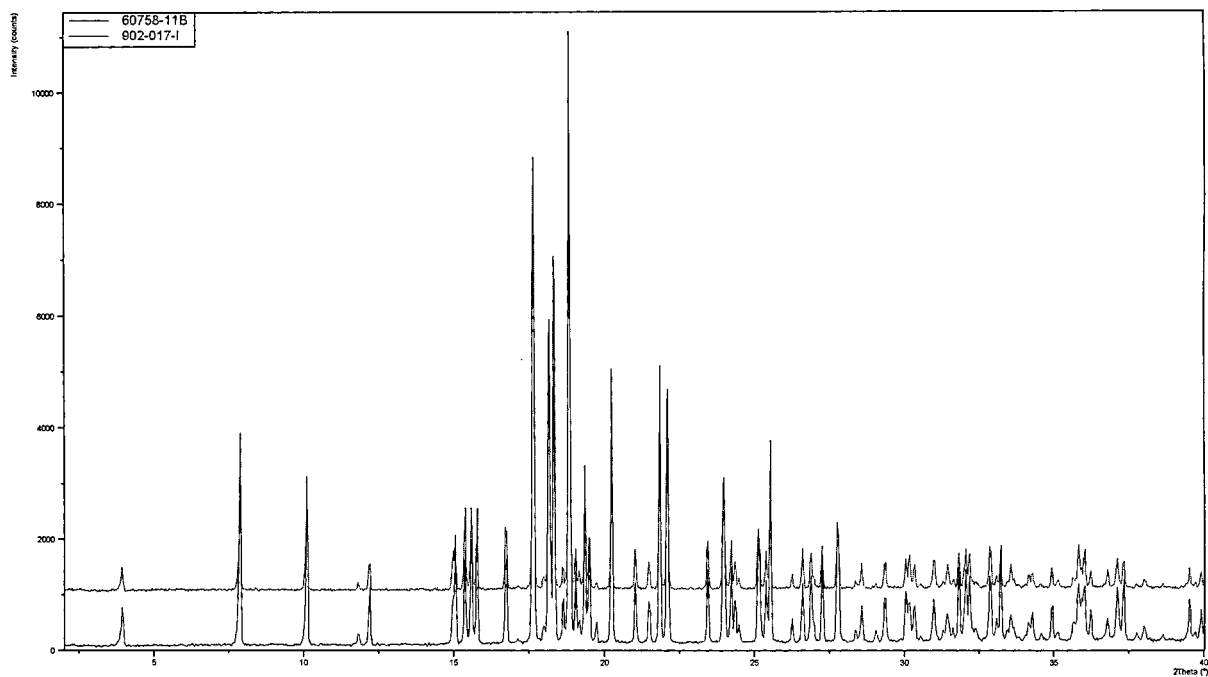


Fig. 18

107

2470 00

GERMAN CAVELIER
GONZALO PERDOMO
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
BOGOTÁ, C. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S

03003
06049

of/ domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both, of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn, ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems; vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy _____
11 June 1998

in/en Copenhagen
H. Lundbeck A/S
John Meidahl Petersen
Signature _____ Firma _____
John Meidahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular certificate*, on (1) the legal existence of the company which grants the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 430 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

109

La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

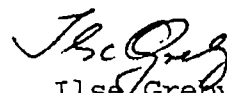
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

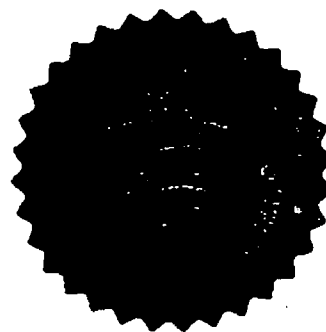
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial.

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.


Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY
COPENHAGUE, EL 11 JUNIO 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.


ENRIKE MØLLER

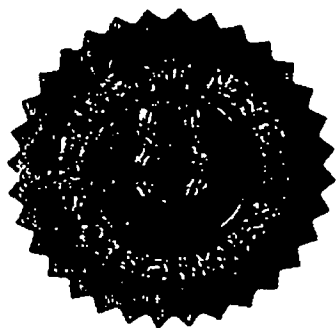
Notary public of Co.
Denmark



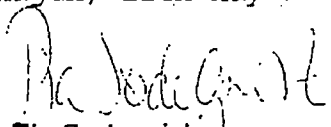
The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998


Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

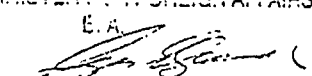
P. A. SØDEQUIST

MANAGING DIRECTOR

18 MAY 1998

FOR THE MINISTRY OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.


INGER BLIGHART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

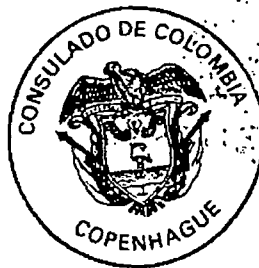
El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.

CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

051248
Carlos Morales
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPERA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 JUL -1 PM 2:40

mcf
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

112

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público de Copenhague, Dinamarca)

Documento escrito en inglés y español por medio del cual H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ.. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague, Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el 19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el 14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472 en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida con responsabilidad limitada, existe legalmente como una Compañía Pública Danesa, limitada por acciones y debidamente registrada y constituida bajo las disposiciones de la Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE, DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

Nº 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague, Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard, el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.
054833
SU FIRMAS APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

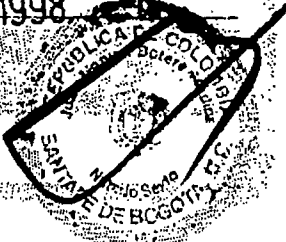
Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Res 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO (N) DEL CONSEJO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

René A. Gorarito

CONCORDA(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL (S)U(S) EN ESTA NOTARIA

SANTAFE DE BOGOTA. 14 JUL 1998



BOGOTÁ, D. C. 14 DE JULIO DE 1998

66842J

73010413361312101
PERMUTU

115

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

Poderdante : H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el : 11/06/1998

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
 Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
 Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
 NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
 BOGOTÁ, D.C.
 Comparado(aron) *Enilio Fajardo*
Williamson y Luz Clemencia
Suárez de Róz
 Quien(esa) exhibió(aron) la(s) C.C.
 CC 438019 TP 31929
 CC 35456344 TP 23555
 Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que aparece(n)
 en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
 que el contenido del mismo es cierto.
 En constancia se firma esta diligencia.

Enilio Fajardo
Luz Clemencia Suárez de Róz



PATENT COOPERATION TREATY

116

PCT

COMMUNICATION IN CASES FOR WHICH NO OTHER
FORM IS APPLICABLE

From the: RECEIVING OFFICE

To:

LOVE, Jane, M.
Wilmer Cutler Pickering Hale and Dorr LLP
399 Park Avenue
New York, NY 10022
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Facsimile No.: +1 212 230 8888

Date of mailing (day/month/year) 17 July 2012 (17.07.2012)	
REPLY DUE See paragraph 1 below	Applicant's or agent's file reference 2205889.00126WO1
International application No. PCT/IB2012/001386	International filing date (day/month/year) 19 June 2012 (19.06.2012)
Applicant H. LUNDBECK A/S	

1. ☐ REPLY DUE within from the above date of mailing
☐ NO REPLY DUE, however, see below
☒ IMPORTANT COMMUNICATION
☐ INFORMATION ONLY

2. COMMUNICATION:

**A. NOTIFICATION OF RECEIPT OF PURPORTED
INTERNATIONAL APPLICATION BY INTERNATIONAL BUREAU
ACTING AS RECEIVING OFFICE (PCT Rule 19.4(a)(I))**

The applicant is hereby notified that the International Bureau of WIPO has received on 01 July 2012 (01.07.2012) the above-mentioned purported international application (reference PCT/US2012/043166) from the United States Patent and Trademark Office (USPTO) which is not competent under PCT Rule 19.1 or 19.2 (having regard to the applicant's nationality or residence) to receive that international application.

According to PCT Rule 19.4(b), this international application is considered to have been received by the International Bureau as receiving Office (RO/IB) under PCT Rule 19.1(a)(III) on the date of receipt of the international application by the USPTO: 19 June 2012 (19.06.2012).

Any future correspondence in connection with this international application must indicate the international application number assigned by RO/IB: PCT/IB2012/001386.

Note that any communication (i) intended for the receiving Office must now be sent direct to the International Bureau of WIPO at the address indicated below, (ii) relating to international preliminary examination under Chapter II, including the demand, must be submitted direct to the International Preliminary Examining Authority concerned.

A copy of this notification is being sent to the USPTO.

/...

Name and mailing address of the receiving Office The International Bureau of WIPO PCT Receiving Office Section 34, chemin des Colombettes, 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 910 06 10 (RPT)	Authorized officer Perez Roberto E-mail ro.ib@wipo.int Telephone No. +4122 338 9842
---	--

ASSIGNMENT BY INVENTORS

THIS ASSIGNMENT, made by Morten JORGENSEN; Peter H. ANDERSEN; Klaus G. JENSEN; Mette G. HVENEGAARD; Lassina BADOLO; and Mikkel F. JACOBSEN (hereinafter referred to as Assignors), residing at Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsvaerd, DENMARK; V.M. Amdrupsvej 13, DK-3520 Farum, DENMARK; Sofiegade 10, 2.m.f., DK-1418 Kobenhavn K, DENMARK; Jersie Solvaenge 13, DK-2680 Solrod Strand, DENMARK; Laekebakken 5, DK-2400 Kobenhavn Nv, DENMARK; and Nyelandsvej 54, 4th., DK-2000 Frederiksberg, DENMARK, respectively;

WHEREAS, Assignors have invented certain new and useful improvements in Deuterated dimethylpiperazine, set forth in a Patent application for Letters Patent of the United States, already filed on June 19, 2012 as U.S. Application No. PCT/US12/43166; and

WHEREAS, H. Lundbeck A/S, a Danish corporation organized under and pursuant to the laws of Denmark, having its principal place of business at Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark (hereinafter referred to as Assignee), is desirous of acquiring the entire right, title and interest in and to said inventions and said Application for Letters Patent of the United States, and in and to any Letters Patent of the United States to be obtained therefore and thereon.

NOW, THEREFORE, in consideration of One Dollar (\$1.00) and other good and sufficient consideration, the receipt of which is hereby acknowledged, Assignors have sold, assigned, transferred and set over, and by these presents do sell, assign, transfer and set over, unto Assignee, its successors, legal representatives and assigns, the entire right, title and interest in and to the above-mentioned inventions and application for Letters Patent, and in and to any and all direct and indirect divisions, continuations and continuations-in-part of said application, and any and all Letters Patent in the United States and all foreign countries which may be granted therefor and thereon, and reissues, reexaminations and extensions of said Letters Patent, and all rights under the International Convention for the Protection of Industrial Property, the same to be held and enjoyed by Assignee, for its own use and benefit and the use and benefit of its successors, legal representatives and assigns, to the full end of the term or terms for which Letters Patent may be granted and/or extended, as fully and entirely as the

same would have been held and enjoyed by Assignors, had this sale and assignment not been made.

AND for the same consideration, Assignors hereby represent and warrant to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that, at the time of execution and delivery of these presents, except for any rights, titles and/or interests that have arisen to Assignee under law or that have already been transferred to Assignee, Assignors are the sole and lawful owners of the entire right, title and interest in and to the said inventions and application for Letters Patent above-mentioned, and that the same are unencumbered and that Assignors have good and full right and lawful authority to sell and convey the same in the manner herein set forth.

AND for the same consideration, Assignors hereby covenant and agree to and with Assignee, its successors, legal representatives and assigns, that Assignors will sign all papers and documents, take all lawful oaths and do all acts necessary or required to be done for the procurement, maintenance, enforcement and defense of any Letters Patent and applications for Letters Patent for said inventions, without charge to Assignee, its successors, legal representatives and assigns, whenever counsel of Assignee, or counsel of its successors, legal representatives and assigns, shall advise: that any proceeding in connection with said inventions, or said Patent application for Letters Patent, or any proceeding in connection with any Letters Patent or applications for Letters Patent for said inventions in any country, including but not limited to interference proceedings, is lawful and desirable; or, that any division, continuation or continuation-in-part of any application for Letters Patent, or any reissue, reexamination or extension of any Letters Patent, to be obtained thereon, is lawful and desirable.

AND Assignors hereby request the Commissioner of Patent and Trademarks to issue said Letters Patent of the United States to Assignee, as Assignee of said inventions and the Letters Patent to be issued thereon, for the sole use and benefit of Assignee, its successors, legal representatives and assigns.

AND Assignors hereby grant the following individuals the power to insert on this Assignment any further identification which may be necessary or desirable in order to comply

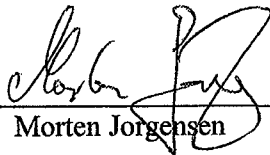
with the rules of the United States Patent and Trademark Office for recordation of this document:

WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP

All practitioners at Customer Number 28089

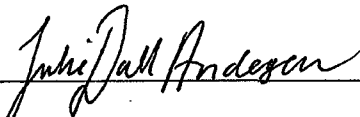
AND Assignors acknowledge an obligation of assignment of this invention to Assignee at the time the invention was made.

12/07 - 12
Date

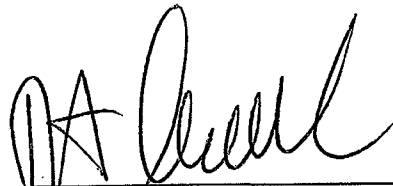

Morten Jorgensen

Witness:

12/07 - 12
Date


JULIE DALL ANDERSEN

12/7 - 12
Date

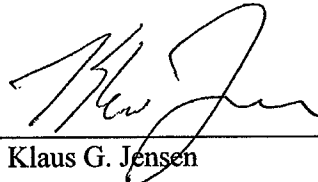

Peter H. Andersen

Witness:

12/7 - 12
Date


JULIE DALL ANDERSEN

12/07-12
Date


Klaus G. Jensen

Witness:

12/07-12
Date


JULIE DALL ANDERSEN

12/07-12
Date

Mette G. Hvenegaard
Mette G. Hvenegaard

Witness:

12/07-12
Date

Julie Dall Andersen
JULIE DALL ANDERSEN

12/07-12
Date


Lassina Badolo

Witness:

12/07-12
Date



DULIE DALL ANDERSEN

12/07-12
Date

Mikkel F. Jacobsen
Mikkel F. Jacobsen

Witness:

12/07-12
Date

Julie Dall Andersen
JULIE DALL ANDERSEN

CESIÓN POR INVENTORES

ESTA CESIÓN, realizada por Morten JORGENSEN; Peter H. ANDERSEN; Klaus G. JEMSEN; Mette G. HVENEGAARD; Lassina BADOLO; y mikkel F. JACOBSEN (en adelante denominados como los Cedentes), residentes en Aldershvilevej 94, DK-2880 Bagsvaerd, DINAMARCA; V.M. Amdrupsvej 13, DK- 3520 Farum, DINAMARCA; Sofiegade 10, 2 m.f., DK-148 Kobenhavn K, DINAMARCA; Jersie Solvaenge 13, DK-2680 Solrod Strand, DINAMARCA; Laekebakken 5, DK-2400 Kobenhavn Nv, DINAMARCA; y Nyelandsvej 54, 4th, DK-2000 Frederiksberg, DINAMARCA, respectivamente;

POR CUANTO, Los Cedentes han inventado ciertas nuevas y útiles mejoras en Dimetilpiperazina Deuterada, establecida en una solicitud de Patente para Certificado de Patente de los Estados Unidos, ya presentada el 19 de Junio de 2012 como Solicitud de los Estados Unidos PCT/US12/43166; y

POR CUANTO, H. Lundbeck A/S, una sociedad danesa organizada bajo y de conformidad con las leyes de Dinamarca, teniendo su lugar principal de negocios en Ottiliavej 9, DK-2500 Valby, Dinamarca (en adelante denominada como el Cesionario), tiene el deseo de adquirir el completo derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones y la mencionada Solicitud de Certificado de Patente de los Estados Unidos, y en y para cualquier Certificado de Patente de los Estados Unidos a ser obtenido de ellas o sobre ellas.

AHORA, POR CONSIGUIENTE, en contraprestación de Un dólar (\$1.00) y otra buena y valorable contraprestación, cuyo recibo se reconoce por el presente, al Cedente ha vendido, cedido, transferido y traspasado, y por el presente vende, cede, trasfiere y traspasa al cesionario, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, el completo derecho, título e interés en y para las antes mencionadas invenciones y solicitud para Certificado de patente, y en y para cualesquiera y todas las divisiones, continuaciones y continuaciones en parte de tal solicitud, directas o indirectas, y cualesquiera y todos los Certificados de Patente en los Estados Unidos y en todos los países extranjeros en los que pueda otorgarse sobre ella o por ella, y re-expediciones, re-exámenes y prorrogas de tales certificados de Patente, y todos los derechos bajo la Convención Internacional para la protección de la Propiedad Industrial, los mismos para ser poseídos y gozados por el Cesionario, para su propio uso y beneficio de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, hasta la terminación completa del término o términos para los cuales los Certificados de Patente puedan ser otorgados y/o prorrogados, como si total y completamente los mismos hubieren sido tenidos y gozados por los cedentes, si esta venta y cesión no se hubiere llevado a cabo.

Y por la misma contraprestación, los Cedentes por el presente declaran y garantizan al Cesionario, a sus sucesores, representantes legales y cesionarios, que, al momento de la suscripción y entrega del presente, excepto por cualesquiera derechos, título y/o intereses que hayan surgido para el cesionario bajo la ley o que ya hayan sido transferidos al cesionario, los Cedentes son los únicos y legales propietarios del completo derecho, título e interés en y para las mencionadas invenciones y solicitud de

de Certificado de patente antes mencionados, y que las mismas no se encuentran gravadas y que los Cedentes tienen derecho pleno y bueno y autoridad legal para vender y traspasar los mismos de la manera aquí establecida.

Y por la misma contraprestación, los Cedentes por el presente acuerdan con el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, que los Cedentes firmarán todos los papeles y documentos, tomarán todos los juramentos legales y realizarán todos los actos necesarios o requeridos para hacerse para la obtención, mantenimiento, vigencia y defensa de cualquier Certificado de Patente y de las solicitudes para Certificados de Patente para las mencionadas invenciones, sin cargo para el Cesionario, sus sucesores, representantes legales y cesionarios, cuando sea asesor del Cesionario, o asesor de sus sucesores, representantes legales y cesionarios, así lo aconsejen; que cualquier proceso en relación con las mencionadas invenciones o la mencionada Solicitud de Patente para certificado de Patente, o cualquier procesos en relación con cualquier Certificado de patente o solicitudes para certificado de patente para tales invenciones en cualquier país, incluyendo, pero sin limitación a procesos de interferencia, es lícito y deseable; o, que cualquier división, continuación o continuación en parte de cualquier solicitud para certificado de patente, o cualquier re-expedición, re-examen o prórroga de cualquier Certificado de patente a ser obtenido de ellas, es lícito y deseable.

Y los Cedentes por el presente solicitan al Comisionado de Marcas y Patentes expedir tales Certificados de Patente de los Estados Unidos al Cesionario, como Cesionario de tales invenciones y Certificados de Patente a ser expedidas de ellas, para el único uso y beneficio del Cesionario, de sus sucesores, representantes legales y cesionarios.

Y los Cedentes por el presente otorgan a las siguientes personas el poder de insertar en esta Cesión cualquier identificación adicional que pueda ser necesaria o deseable para cumplir con las reglas de la oficina de Marcas y patentes para el registro de este documento:

WILMER CUTLER PICKERING HALE AND DORR LLP

Todos los practicantes del Número de Cliente 28089

Y los Cedentes reconocen una obligación de cesión de esta invención al cesionario al momento en que la invención fue hecha.

12/07/12

Fecha

(Firmado)

Morten Jorgensen

Testigo:

12/07/12

Fecha

(Firmado)

Julie Dall Andersen

12/07/12
Fecha

(Firmado)
Peter H. Andersen

Testigo:
12/07/12
Fecha

(Firmado)
Julie Dall Andersen

12/07/12
Fecha

(Firmado)
Klaus G. Jensen

Testigo:
12/07/12
Fecha

(Firmado)
Julie Dall Andersen

12/07/12
Fecha

(Firmado)
Mette G. Hvenegaard

Testigo:
12/07/12
Fecha

(Firmado)
Julie Dall Andersen

12/07/12
Fecha

(Firmado)
Lassina Badolo

Testigo:
12/07/12
Fecha

(Firmado)
Julie Dall Andersen

12/07/12
Fecha

(Firmado)
Mikkel F. Jacobsen

Testigo:
12/07/12
Fecha

(Firmado)
Julie Dall Andersen

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la OFICINA QUE RECIBE

Para:
 LOVE, Jane, M
 Wilmer Cutler Pickering Hale and Dorr LLP
 399 Park Avenue
 New York, NY 10022
 Estados Unidos de América
 Fax No. +1 212 230 8888

Fecha de envío (dd/mm/aa) 17 Julio 2012 (17.02.2012)	
LIMITE DE RESPUESTA Ver párrafo 1 abajo	Referencia de Expediente del Agente o Solicitante 2205889.00126WO1
Solicitud Internacional No. PCT/IB2012/001386	Fecha de Presentación Internacional (dd/mm/aa) Junio 19 de 2012 (19.06.2012)
Solicitante H. LUNDEBECK A/S	

1. __ LIMITE DE RESPUESTA dentro desde la fecha anterior de envío

☐ NO HAY LIMITE DE RESPUESTA, sin embargo ver abajo
☒ COMUNICACIÓN IMPORTANTE
☐ UNICAMENTE INFORMACIÓN

2. COMUNICACIÓN

A. NOTIFICACIÓN DE RECIBO DE LA PRETENDIDA SOLICITUD INTERNACIONAL POR LA OFICINA INTERNACIONAL ACTUANDO COMO OFICINA DE RECIBO (PCT Regla 19.4(a)(1))

El Solicitante por el presente es notificado que la Oficina Internacional de la OMPI ha recibido el 01 de Julio de 2012 (01.07.2012) la pretendida solicitud internacional antes mencionada (referencia PCT/US2012/043166) de la oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos (USPTO) la cual no es competente bajo la Regla 19.1 o 19.2 (teniendo que ver con la nacionalidad o residencia del solicitante) para recibir esa solicitud internacional.

De conformidad con la Regla PCT 19.4(b), esta solicitud internacional es considerada como habiendo sido recibida por la Oficina Internacional como Oficina de recibo (RO/IB) bajo la Regla PCT 19.1(a)(iii) en la fecha de recibo de la solicitud internacional por la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos: Junio 19 de 2012 (19.06.2012).

Cualquier correspondencia futura en relación con esta solicitud internacional deberá indicar el número de solicitud internacional asignado a RO/IB: PCTIB2012/001386.

Tenga en cuenta que cualquier comunicación (i) para la Oficina de recibo deberá ahora ser enviada directamente a la Oficina Internacional de la OMPI a la dirección abajo indicada, (ii) en relación con el examen internacional preliminar bajo el Capítulo II, incluyendo la demanda, deberá presentarse

directamente a la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional en cuestión.

Una copia de esta notificación está siendo enviada a la Oficina de Marcas y Patentes de los Estados Unidos.

/...

Nombre y dirección postal de la Oficina de Recibo La oficina Internacional de la OMPI Sección Oficina de Recibo PTC 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza Fax No. +41 22 910 06 10 (RPT)	Funcionario Autorizado Perez Roberto Correo Electronico ro.ib@wipo.int Teléfono: +4122 338 9842
--	--

Traducción efectuada por Hilda Aguilera de Piedrahita
Id. 256696 - COLO 3003 841 133 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 128164

Bogotá D.C., Diciembre 11 de 2013 - 08:35:13

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS

NI 860.041.367

***** Soporte del Pago *****

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	205308095	11/12/2013	18.398.000.00

***** Conceptos Pagados *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1.50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-296680- -00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:48:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 132

0010:03003-841-133-3

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Diciembre 11 de 2013 - 08:35:25

12

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD FASE NACIONAL PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07B 059/000	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) H. LUNDBECK A/S	
(30) Prioridad	(31) Prioridad 61/498,651 61/537,103	(32) Fecha 2011/06/20 2011/09/21	(33) País US US
		(72) Inventor(es) MORTEN JORGENSEN Y OTROS	
		(74) Apoderado: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 2014/01/20		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 2012/12/27
	Fecha de presentación de la solicitud: 2012/06/19		N° publicación: WO 2012/176066
	No. de solicitud PCT/IB2012/001386		
(54) Título: 1-PIPERAZINO-3-FENIL-INDANOS DEUTERADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ESQUIZOFRENIA			

Resumen:

La presente invención se refiere a 1-piperazino-3-fenil-indanos deuterados y sus sales con actividad en receptores dopaminicos D1 y D2, así como los receptores de 5HT₂ en el sistema nervioso central, a medicamentos que comprenden tales compuestos como ingredientes activos, al uso de tales compuestos en el tratamiento de enfermedades en el sistema nervioso central y a métodos de tratamiento que comprenden la administración de tales compuestos.

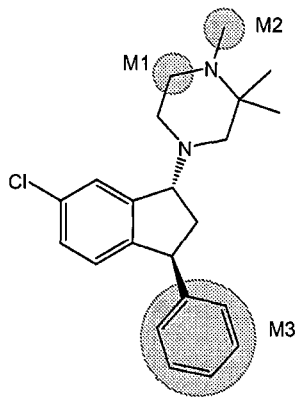


Fig. 1

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

PI02-F08 (2009-11-18)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-296680-00000-0000

Fecha: 2013-12-19 15:48:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 132