

DERIVADOS DEUTERADOS DE 1,3-DIHIDRO-2H-INDOL-2-ONA

La presente invención se refiere a derivados deuterados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona y a una composición farmacéutica que comprende dichos compuestos deuterados. Se refiere además a un método de fabricación de dichos compuestos deuterados y al uso de dichos compuestos como medicamento, en particular para su uso en el tratamiento o la profilaxis de la ansiedad o la depresión. La presente invención también se refiere a compuestos intermedios adecuados para la preparación de los compuestos de la invención.

Antecedentes de la invención

Los derivados de 1,3-dihidro-2H indol-2-ona que tienen afinidad y selectividad por el receptor V_{1b} o por los receptores V_{1a} y V_{1b} de la arginina vasopresina (AVP) son conocidos en la técnica, por ejemplo, por la patente US N.º 6.730.695 B2. La AVP es una hormona conocida por su efecto antidiurético y su efecto regulador de la presión arterial. Estimula varios tipos de receptores: V_1 (V_{1a} , V_{1b}) y V_2 . Estos receptores se encuentran, en particular, en el hígado, los vasos sanguíneos (coronarios, renales y cerebrales), las plaquetas, los riñones, el útero, las glándulas suprarrenales, el páncreas, el sistema nervioso central y la glándula pituitaria. Por lo tanto, la AVP ejerce efectos cardiovasculares, hepáticos, pancreáticos, antidiuréticos y de agregación plaquetaria, así como efectos sobre el sistema nervioso central y periférico y sobre la esfera uterina. En la patente estadounidense 6.730.695 B2, se informó que los derivados de 1,3-dihidro-2H indol-2-ona se utilizan para la preparación de productos medicinales que son útiles en el tratamiento o la prevención de cualquier patología en donde estén involucrados la arginina-vasopresina y/o los receptores V_{1b} o tanto los receptores V_{1a} como los receptores V_{1b} . En particular, se sugieren los compuestos para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema cardiovascular, por ejemplo, hipertensión; del sistema nervioso central, por ejemplo, estrés, ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico; del sistema renal; del sistema gástrico, así como en el tratamiento de cánceres de pulmón de células pequeñas, obesidad; diabetes tipo II, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia; aterosclerosis, síndrome de Cushing; de cualquier patología derivada del estrés y de estados de estrés crónico.

El nelivaptán (SSR-149,415; (2S,4R)-1-[(3R)-5-cloro-1-(2,4-dimetoxifenil)sulfonil-3-(2-metoxifenil)-2-oxoindol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida) es un antagonista selectivo, activo por vía oral y no peptídico del receptor de vasopresina, selectivo para el subtipo V_{1b} . El fármaco había entrado en ensayos clínicos para el tratamiento de la ansiedad y la depresión. El nelivaptán y su proceso de preparación se describen en la patente estadounidense 6.730.695 B2. El nelivaptán amorfo se describe en el documento WO2009140484 A1.

El nelivaptán tiene una vida media de degradación relativamente corta; a 10 mg/kg p.o., su duración de acción se describe como “superior a 4 h” (C. Serradeil–Le Gal et al, CNS Drug Reviews 2005, vol. 11, N.º 1, pp. 53–68).

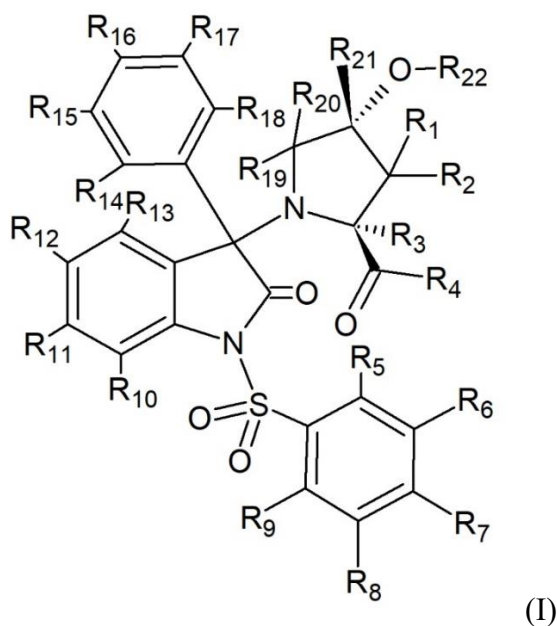
5 Sería deseable proporcionar antagonistas del receptor de vasopresina selectivos para el subtipo V_{1b} que tuvieran una vida media de degradación más larga, por ejemplo, para permitir una dosificación menos frecuente.

Aunque en general se conocen métodos para aumentar la vida media de degradación de los agentes farmacéuticos, como la adición de átomos de halógeno (por ejemplo, Gunaydin et al, ACS Med. Chem. Lett. 2018, 9, 528–533), ninguno de ellos es fiable y, más bien, todos se basan en el
10 método de prueba y error.

Los solicitantes han descubierto que los derivados deuterados de 1,3 dihidro-2H-indol-2-ona tienen, sorprendentemente, una vida media de degradación significativamente mayor, lo que permite una dosificación menos frecuente.

Sumario de la invención

15 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

20 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalconxi C₁₋₄,

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenaalquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-halogenaalquil C₁₋₄-amino y azetidin-1-ilo,

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenaalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, y -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀,

5 R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄,

R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenaalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperid-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo; y

10 el número entero n es 1 o 2, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio.

En una forma de realización del primer aspecto, el compuesto comprende al menos una cantidad de deuterio como se indica a continuación:

15 a) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, está enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio.

20 Preferentemente, se cumplen tanto a) como b).

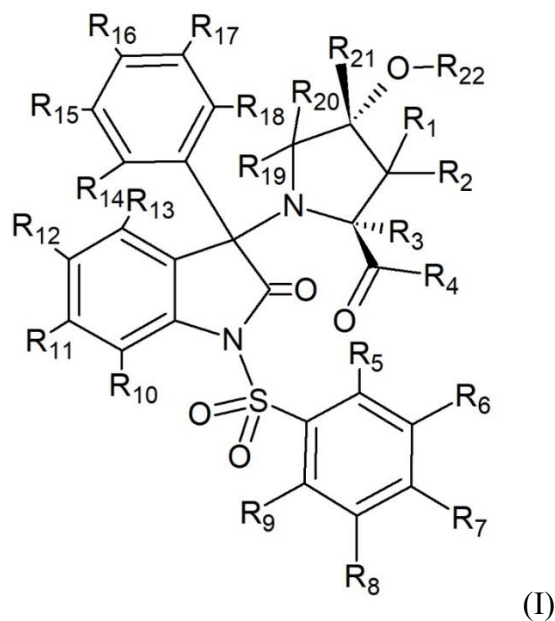
En una forma de realización del primer aspecto,

a) al menos un hidrógeno, preferentemente todos los hidrógenos, de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, está enriquecido en deuterio, y/o

25 b) al menos un hidrógeno, preferentemente todos los hidrógenos, de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio. Preferentemente, se cumplen tanto a) como b).

30 En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

- 5 R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalconxi C₁₋₄,

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenalquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-halogenalquil C₁₋₄-amino y azetidín-1-ilo,

- 10 R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n-$ CO-R₃₈, y $-CO-(CH_2)_n-NR_{39}R_{40}$,

R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxí y alquilo C₁₋₄,

R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen

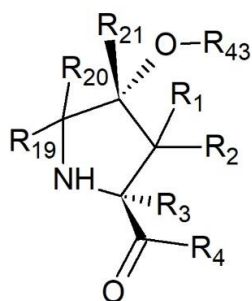
- 15 un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperid-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo; y

el número entero n es 1 o 2, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio, preferentemente en donde

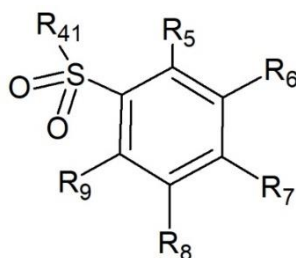
- 20 a) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, esté enriquecido en deuterio, y/o
b) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio,
el proceso comprende una etapa de reacción de al menos uno de los siguientes compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX)

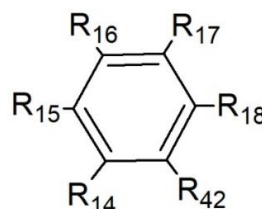
5



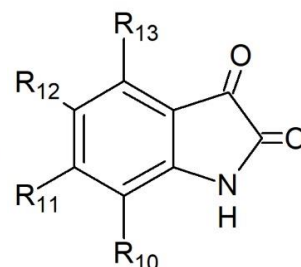
(VI)



(VII)



(VIII)



(IX)

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son como se definen para la fórmula (I), R₄₁ es un halógeno o un residuo de éster activador, R₄₂ es un halógeno y R₄₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀ y un grupo protector de hidroxilo, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ del compuesto de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) utilizado esté enriquecido en deuterio, en donde preferentemente

a) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, esté enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

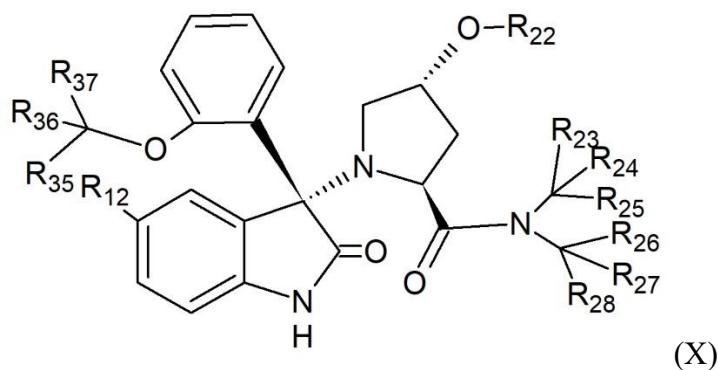
c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio.

En un tercer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) según el primer aspecto de la presente invención y un portador farmacéutico aceptable.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el tercer aspecto de la presente invención para su uso como medicamento.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el tercer aspecto de la presente invención para el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sistema nervioso central, en particular la ansiedad o la depresión.

En un sexto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (X):



en donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenualcoxi C₁₋₄, preferentemente metilo, trifluorometilo o halógeno, más preferentemente cloro, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n-CO-R_{38}$, y $-CO-(CH_2)_n-NR_{39}R_{40}$, R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄, R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenualquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y el número entero n es 1 o 2, o R₂₂ es un grupo protector de hidroxilo, y R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ son hidrógeno, siempre que al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, de R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ estén enriquecidos en deuterio.

Descripción de las figuras

A continuación se describe el contenido de las figuras incluidas en esta especificación. En este contexto, también se hace referencia a la descripción detallada de la invención anterior y/o posterior.

Figura 1: Ejemplo del esquema general de síntesis de los derivados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona aplicables a los compuestos de la invención. En la síntesis ejemplificada de los compuestos de la invención que se muestra en la Figura 1, el compuesto 1 se convierte en el compuesto 2, es decir, un derivado de amina correspondiente. Este último se hace reaccionar con el compuesto 6, que se obtiene haciendo reaccionar los compuestos 3 y 4 para obtener el compuesto 5, que puede transferirse para obtener el compuesto 6. La reacción de los compuestos 2 y 6 da como resultado el compuesto 7, que puede reaccionar posteriormente con el compuesto 8 para obtener el producto final del compuesto 9. Para obtener compuestos deuterados según la invención, se pueden utilizar materiales de partida deuterados, por ejemplo, los compuestos deuterados 1, 2, 3, 4 u 8.

explícitamente. Esta descripción debe entenderse como un apoyo y un abarcamiento de las formas de realización que combinan las formas de realización descritas explícitamente con cualquier número de los elementos divulgados y/o preferidos. Además, cualquier permutación y combinación de todos los elementos descritos en esta solicitud debe considerarse divulgada por la descripción de la presente solicitud, a menos que el contexto indique lo contrario.

Definiciones:

A continuación se proporcionan algunas definiciones de términos utilizados con frecuencia en esta especificación. Estos términos, en cada caso de su uso, tendrán en el resto de la especificación el significado definido y los significados preferidos respectivamente.

Preferentemente, los términos utilizados en el presente documento se definen tal como se describen en “A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)”, Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. y Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza).

Tal como se utilizan en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referencias plurales, a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

A lo largo de esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprender” y variaciones tales como “comprende” y “que comprende” deben entenderse como que implican la inclusión de un número entero, paso o grupo de números enteros o pasos indicados, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, etapa o grupo de números enteros o etapas.

El término “alquilo”, por sí solo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, C₁₋₄ significa de uno a cuatro átomos de carbono). Los ejemplos preferidos de alquilo C₁₋₄ son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo y ter-butilo. Más preferentemente, el alquilo C₁₋₄ es un grupo metilo o un grupo etilo, en particular un grupo metilo.

Los términos “alcoxi”, “alquilamino” o “dialquilamino” se utilizan en su sentido convencional y se refieren a aquellos grupos alquilo unidos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno o un grupo amino, respectivamente. Además, en el caso de los grupos dialquilamino, las partes alquilo pueden ser iguales o diferentes y también pueden combinarse para formar un anillo de 3–7 miembros con el átomo de nitrógeno al que está unido cada uno. Ejemplos preferidos de alcoxi C₁₋₄ son metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y ter-butoxi. Más preferentemente, el alcoxi C₁₋₄ es un grupo metoxi o un grupo etoxi, en particular un grupo metoxi. Ejemplos preferidos de alquil C₁₋₄-amino son metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-

butilamino y ter-butilamino. Más preferentemente, el alquil C₁₋₄-amino es un grupo metilamino o un grupo etilamino, en particular un grupo metilamino. Los ejemplos preferidos de di-alquil C₁₋₄-amino son dimetilamino, dietilamino, metiletilamino, di-n-propilamino, di-isopropilamino, di-n-butilamino y di-ter-butilamino.

- 5 Más preferentemente, el di-alquil C₁₋₄-amino es un grupo dimetilamino o dietilamino, en particular un grupo dimetilamino.

Los términos “halo” o “halógeno”, por sí solos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, términos como “haloalquilo” incluyen monoalquilo halogenado y polialquilo halogenado. Por ejemplo, el
10 término “haloalquilo C₁₋₄” incluye trifluorometilo, pentafluoroetilo o triclorometilo, siendo trifluorometilo el preferido.

El término “grupo protector de hidroxilo” significa un grupo introducido en una molécula mediante la modificación química de un grupo funcional, concretamente el grupo hidroxilo, para obtener quimioselectividad en una reacción química posterior. Los grupos protectores de hidroxilo
15 adecuados, así como las condiciones para añadirlos y eliminarlos, son conocidos en la técnica. Ejemplos de grupos protectores de hidroxilo son acetilo (Ac), benzoilo (Bz), bencilo (Bn), éter metoxietoximetilo (MEM), dimetoxitritilo, [bis-(4-metoxifenil)fenilmetilo] (DMT), metoximetil éter (MOM), metoxitritilo [(4-metoxifenil)difenilmetil] (MMT), éter p-metoxibencilo (PMB), éter p-metoxifenilo (PMP), éter metiltiommetilo, pivaloil (Piv), éteres ter-butilo (tBu),
20 tetrahidropirano (THP), tetrahidrofurano (THF), tritilo (trifenilmetilo, Tr), éter silílico (los más preferidos incluyen trimetilsililo (TMS), ter-butildimetilsililo (TBDMS o TBS), tri-isopropilsililoximetilo (TOM) y triisopropilsililo (TIPS) éteres), éteres metílicos y éteres etoxietílicos.

El término “residuo de éster activador” significa, tal como se conoce en la técnica, un éster activo,
25 es decir, un grupo funcional éster que es muy susceptible al ataque nucleófilo. En este caso, la activación puede impartirse mediante modificaciones del sustituyente en el compuesto sulfonato de la fórmula (VII) con el fin de obtener un buen grupo saliente, de modo que el éster pueda reaccionar con un compuesto amínico o un compuesto cíclico que contenga NH para obtener el derivado N-sulfonilo correspondiente, por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I). Ejemplos de
30 “residuos de éster activadores” son productos de reacción conocidos con N-hidroxisuccinimida, hidroxibenzotriazol o 2-ciano-2-(hidroximino)acetato de etilo (oxima).

“Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia-33/National Formulary-28 Reissue, publicada por la United States Pharmacopeia Convention,

Inc., Rockville, Maryland, fecha de publicación: abril de 2010) u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales y, más particularmente, en seres humanos.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de los compuestos según la fórmula (I) tal como se describe en el presente documento. Las sales farmacéuticamente aceptables

5 adecuadas incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución de uno de los compuestos según la fórmula (I) o un derivado con carga positiva o negativa del mismo con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) son, por ejemplo, el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el hidrogenosulfato, el dihidrogenofosfato, el metanosulfonato, el
10 bencenosulfonato, el naftalenosulfonato, el paratoluenosulfonato, el maleato, el fumarato, el succinato, el citrato, el acetato, el gluconato o el oxalato.

Las formas neutras de los compuestos según la fórmula (I) descritos en el presente documento pueden regenerarse poniendo en contacto la sal con una base o un ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas
15 salinas en ciertas propiedades físicas, como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto a los efectos de la presente invención. Además de las formas salinas, los compuestos según la fórmula (I) descritos en el presente documento pueden utilizarse en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos según la fórmula (I) son aquellos compuestos que se someten fácilmente a cambios químicos en
20 condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos según la fórmula (I), respectivamente.

Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que se modifica químicamente a través de la acción fisiológica in vivo, como la hidrólisis, el metabolismo y similares, en un compuesto de la presente invención tras la administración del profármaco a un paciente. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos utilizados en la presente invención mediante métodos
25 químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. La idoneidad y las técnicas implicadas en la fabricación y el uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Para una discusión general sobre los profármacos que involucran ésteres, véase Svensson L.A. y Tunek A. (1988) *Drug Metabolism Reviews* 19(2): 165–194 y Bundgaard H. “Design of Prodrugs”, Elsevier Science Ltd. (1985). Entre los ejemplos de aniones carboxilatos enmascarados se incluyen diversos
30 ésteres, como alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), cicloalquilo (por ejemplo, ciclohexilo), aralquilo (por ejemplo, bencilo, p–metoxibencilo) y alquilcarbonoxialquilo (por ejemplo, pivaloximetilo). Las aminas se han enmascarado como derivados sustituidos por arilcarbonoximetilo, que son escindidos por las esterasas in vivo, liberando el fármaco libre y el formaldehído (Bundgaard H. et al. (1989) *J. Med. Chem.* 32(12): 2503–2507). Asimismo, los fármacos que contienen un grupo
35 NH ácido, como el imidazol, la imida, el indol y similares, se han enmascarado con grupos N–

aciloximetilo (Bundgaard H. “Design of Prodrugs”, Elsevier Science Ltd. (1985)). Los grupos hidroxilo se han enmascarado como ésteres y éteres. El documento EP 0 039 051 A2 describe los profármacos de ácido hidroxámico de base de Mannich, su preparación y uso.

Los compuestos según la fórmula (I) descritos en el presente documento también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos, distintos del deuterio, en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos según la fórmula (I) descritos en el presente documento, ya sean radiactivos o no, están destinadas a estar comprendidas dentro del alcance de la presente invención.

Tal como se utiliza en el presente documento, “paciente” significa cualquier mamífero o ave que pueda beneficiarse de un tratamiento con los compuestos descritos en el presente documento. Preferentemente, un “paciente” se selecciona del grupo que consiste en animales de laboratorio, animales domésticos o primates, incluidos chimpancés y seres humanos. Es particularmente preferible que el “paciente” sea un ser humano.

Tal como se utiliza en el presente documento, “tratar”, “que trata” o “tratamiento”, o mejorar, respectivamente, una enfermedad o trastorno significa lograr uno o varios de los siguientes objetivos: (a) reducir la gravedad del trastorno; (b) limitar o prevenir el desarrollo de los síntomas característicos del trastorno o trastornos que se están tratando; (c) inhibir el empeoramiento de los síntomas característicos del trastorno o trastornos que se están tratando; (d) limitar o prevenir la recurrencia del trastorno o trastornos en pacientes que lo han padecido con anterioridad; y (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que con anterioridad presentaban síntomas del trastorno o trastornos.

Tal como se utiliza en el presente documento, “prevenir”, “que previene”, “prevención” o “profilaxis” de una enfermedad o trastorno significa evitar que un trastorno se produzca en un sujeto durante un determinado periodo de tiempo. Por ejemplo, si se administra un compuesto descrito en el presente documento a un sujeto con el objetivo de prevenir una enfermedad o trastorno, se evita que dicha enfermedad o trastorno se produzca al menos el día de la administración y, preferentemente, también durante uno o más días (por ejemplo, entre 1 y 30 días; o entre 2 y 28 días; o entre 3 y 21 días; o entre 4 y 14 días; o de 5 a 10 días) después del día de la administración.

Una “composición farmacéutica” según la invención puede estar presente en forma de una composición, en donde uno o más ingredientes activos y uno o más diluyentes y/o portadores se mezclan entre sí, o puede adoptar la forma de una preparación combinada, en donde los

ingredientes activos están presentes en forma parcial o totalmente distinta. Un ejemplo de tal combinación o preparación combinada es un kit de piezas.

Una “cantidad eficaz” es una cantidad de un agente terapéutico suficiente para lograr el propósito previsto. La cantidad eficaz de un agente terapéutico determinado variará en función de factores como la naturaleza del agente, la vía de administración, el tamaño y la especie del animal que va a recibir el agente terapéutico y el propósito de la administración. La cantidad eficaz en cada caso individual puede ser determinada empíricamente por un experto en la técnica según métodos establecidos en la técnica.

El término “portador”, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el agente terapéutico. Dichos portadores farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como soluciones salinas en agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, como el aceite de cacahuete, el aceite de soja, el aceite mineral, el aceite de sésamo y similares. Una solución salina es un portador preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como excipientes líquidos, en particular para soluciones inyectables. Entre los portadores farmacéuticos adecuados se incluyen el almidón, la glucosa, la lactosa, la sacarosa, la gelatina, la malta, la harina de arroz, la tiza, el gel de sílice, el estearato de sodio, el monoestearato de glicerol, el talco, el cloruro de sodio, la leche desnatada en polvo, el glicerol, el propilenglicol, el agua, el etanol y similares. Si se desea, la composición también puede contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tampón del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y excipientes tradicionales, como los triglicéridos. Los compuestos de la invención pueden formularse en forma neutra o salina. En “Remington's Pharmaceutical Sciences”, de E. W. Martin, se describen ejemplos de excipientes farmacéuticos adecuados. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de excipiente, a fin de proporcionar la forma adecuada para su administración al paciente. La formulación debe adaptarse al modo de administración.

El término “enriquecido en deuterio”, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva, significa que el grupo o grupos sustituyentes referidos que comprenden hidrógeno en los compuestos, en lugar de comprender hidrógeno natural, los grupos referidos comprenden deuterio en una cantidad superior a su abundancia natural. El deuterio tiene una abundancia natural de aproximadamente el 0,0156 %. Por consiguiente, por cada 6500 átomos de hidrógeno que se encuentran en la naturaleza, hay un átomo de deuterio. En el presente documento se describen compuestos

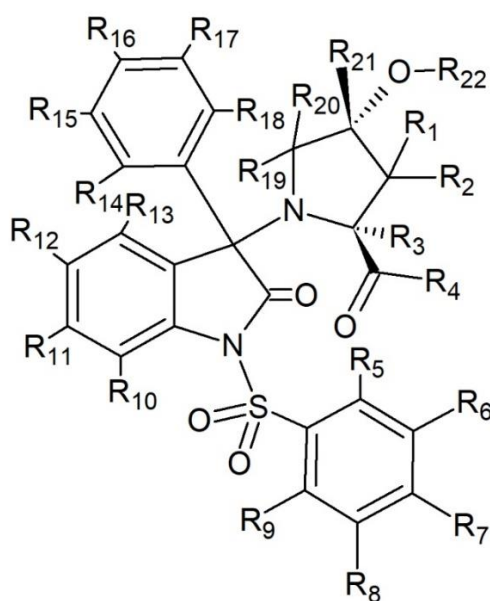
enriquecidos en deuterio en una o más posiciones. Por lo tanto, los compuestos que contienen deuterio de la descripción tienen deuterio en una o más posiciones (según sea el caso) en una abundancia superior al 0,0156 %. Por lo tanto, tal como se utiliza en el presente documento, cuando se describe que un resto o compuesto está enriquecido en deuterio o que tiene deuterio presente, se entiende que hay una abundancia de deuterio en la posición en donde el deuterio está sustituido o presente superior al 0,0156 %. Preferentemente, el enriquecimiento es de al menos el 10 %, al menos el 30 %, al menos el 50 %, al menos el 70 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 %. Más preferentemente, el hidrógeno respectivo se sustituye sustancialmente por deuterio, en particular se sustituye/reemplaza por deuterio. Cuando, tal como se utiliza en el presente documento, al menos un hidrógeno de un residuo está enriquecido en deuterio, esto abarca tanto el caso en donde el residuo representa un hidrógeno (por ejemplo, “H” que está enriquecido en deuterio) como el caso en donde el residuo lleva uno o más átomos de hidrógeno (por ejemplo, “-N(CH₃)₂”) en donde al menos uno o hasta todos los hidrógenos están enriquecidos en deuterio. El término “depresión” es un síntoma clínico que incluye sentimientos persistentes de tristeza, desesperanza y/o pérdida de interés en las actividades. Para ser diagnosticado con depresión, los síntomas deben persistir durante al menos dos semanas sin tratamiento. Los síntomas de la depresión mayor se miden normalmente utilizando una escala de valoración, como la escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-D) o la escala de valoración de la depresión de Montgomery Asberg (MADRS). La depresión mayor también puede estar asociada a síntomas de ansiedad, que pueden medirse utilizando una escala de valoración como la escala de valoración de la depresión de Hamilton (HAM-A). La depresión puede clasificarse como trastorno depresivo mayor (TDM) o depresión bipolar (TBP) y puede diagnosticarse utilizando los criterios descritos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.^a ed. (DSM-5-TR) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que también proporciona una descripción adicional de los trastornos psiquiátricos, o puede diagnosticarse de acuerdo con las normas descritas en la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11).

El término “ansiedad” o “trastorno de ansiedad” se refiere a un estado de ansiedad, incertidumbre y/o miedo que puede surgir de las expectativas de un evento y/o situación. La ansiedad puede diagnosticarse utilizando los criterios descritos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, 5.^a ed. (DSM-5-TR) publicado por la Asociación Americana de Psiquiatría, que también proporciona una descripción adicional de los trastornos psiquiátricos, o puede diagnosticarse según los estándares descritos en la Clasificación Internacional de Enfermedades 11 (CIE-11).

Formas de realización de la invención

En los siguientes párrafos se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, salvo que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferible o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características indicadas como preferibles o ventajosas. En el trabajo que condujo a la presente invención, se demostró que los derivados deuterados de 1,3-dihidro-2H-indol-2-ona según la fórmula (I) tienen, sorprendentemente, una vida media de degradación significativamente mayor, lo que permite una dosificación menos frecuente.

Basándose en estos resultados, la presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄, preferentemente hidrógeno;

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalcoxi C₁₋₄, preferentemente R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son hidrógeno, R₁₂ es preferentemente halógeno, alquilo C₁₋₄ o halogenalquilo C₁₋₄, más preferentemente halógeno, y R₅, R₇ y R₁₄ son preferentemente alcoxi C₁₋₄, más preferentemente metoxi;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenalquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-halogenalquil C₁₋₄-amino y azetidin-1-ilo, preferentemente R₄ es alquil C₁₋₄-amino o di-alquil C₁₋₄-amino, en particular dimetilamino;

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, y -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀, preferentemente hidrógeno; R₃₈ se selecciona del grupo que

consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄, R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperid-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y

el número entero n es 1 o 2, siempre que al menos un hidrógeno de los residuos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio, en donde preferentemente

a) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o di-alquil C₁₋₄-amino, está enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio.

Preferentemente, el compuesto comprende al menos una cantidad de deuterio como se indica a continuación:

a) al menos un hidrógeno, preferentemente todos los hidrógenos, de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, está enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno, preferentemente todos los hidrógenos, de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente de entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio. Preferentemente, se cumplen tanto a) como b).

Es decir, en los compuestos de la presente invención, en particular en los compuestos de la fórmula (I), al menos un hidrógeno de cualquiera de los residuos R₁ a R₂₁ (preferentemente al menos un hidrógeno de R₄, R₅, R₇ o R₁₄ y, opcionalmente, además, cualquiera de los otros residuos R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁), es decir, un hidrógeno como parte del residuo, o hidrógeno que constituye dicho residuo, está enriquecido en deuterio, lo que significa que los átomos de hidrógeno (H1) en la posición respectiva se sustituyen por deuterio (H2) en una abundancia superior a la que se da de forma natural, es decir, superior a aproximadamente el 0,0156 %.

Preferentemente, el enriquecimiento es de al menos el 10 %, al menos el 30 %, al menos el 50 %, al menos el 70 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 %. Es decir, preferentemente, en una posición respectiva del residuo, o como el residuo como tal, al menos el 10 %, al menos el 30 %, al menos el 50 %, al menos el 70 %, al menos el 97 %, al menos el 98 % o al menos el 99 % del hidrógeno se sustituye por deuterio.

En las formas de realización preferidas, en los compuestos según la fórmula (I) de la presente invención,

a) al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio,

5 b) al menos un hidrógeno y, preferentemente, todos los hidrógenos de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o di-alquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y/o

c) al menos un hidrógeno y, preferentemente, todos los hidrógenos de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, están
10 enriquecidos en deuterio.

Preferentemente, en los compuestos de la fórmula (I), se cumplen a), b) y c). Es decir, en los compuestos según la fórmula (I), preferentemente al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio, al menos un
15 hidrógeno y preferentemente todos los hidrógenos de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y al menos un hidrógeno y preferentemente todos los hidrógenos de R₅, R₇ y/o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, está enriquecido en deuterio.

En una forma de realización particularmente preferida, en los compuestos según la fórmula (I) de
20 la presente invención,

a) al menos un hidrógeno y, preferentemente, todos los hidrógenos de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno y, preferentemente, todos los hidrógenos de R₅, R₇ o R₁₄, que se
25 seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, están enriquecidos en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio.

En otras formas de realización preferidas, en los compuestos según la fórmula (I) de la presente
30 invención,

d) R₅, R₇, y R₁₄ son un grupo metoxi,

e) R₁₂ es metilo, trifluorometilo o halógeno, preferentemente halógeno, más preferentemente un átomo de cloro,

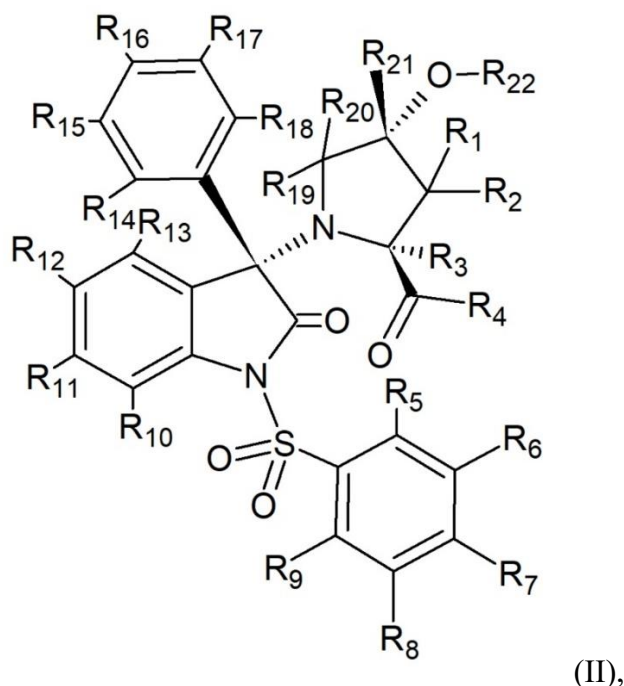
f) R₂₂ es hidrógeno, y/o

35 g) R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son hidrógeno.

Preferentemente, en los compuestos de la fórmula (I), se cumplen d), e), f) y g). Es decir, en los compuestos según la fórmula (I), preferentemente R₅, R₇, y R₁₄ son un grupo metoxi, R₁₂ es halógeno, preferentemente un átomo de cloro, R₂₂ es hidrógeno, y R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son hidrógeno. En esta forma de realización, preferentemente al menos un hidrógeno y preferentemente todos los hidrógenos de R₅, R₇ y/o R₁₄ están enriquecidos en deuterio.

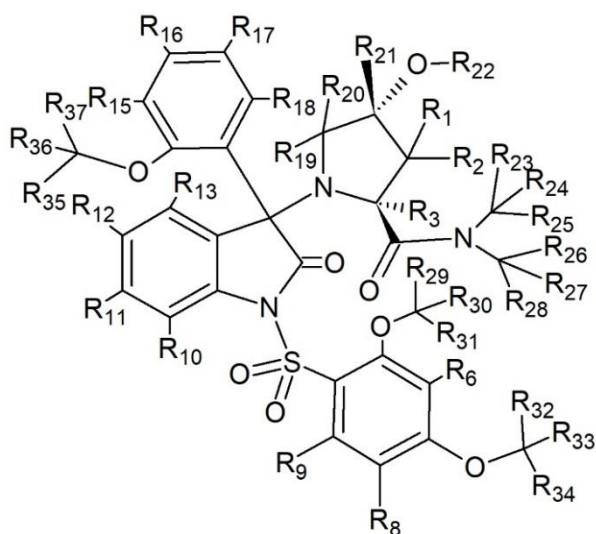
En una forma de realización preferida, en los compuestos de la fórmula (I), al menos un hidrógeno, preferentemente los seis hidrógenos, de R₄, que es dimetilamino, y/o al menos un hidrógeno, preferentemente los tres hidrógenos, de R₅, R₇ o R₁₄, que son un grupo metoxi, están enriquecidos en deuterio. En una forma de realización, en los compuestos de la fórmula (I), los seis hidrógenos de R₄, que es dimetilamino, y los tres hidrógenos de cada uno de R₅ y R₇, o de R₅ y R₁₄, o de R₇ y R₁₄, que son todos un grupo metoxi, están enriquecidos en deuterio.

En una forma de realización, en los compuestos de la fórmula (I), los seis hidrógenos de R₄, que es dimetilamino, y los tres hidrógenos de cada uno de R₅, R₇ y R₁₄, que son todos un grupo metoxi, están enriquecidos en deuterio. En una forma de realización preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (II):

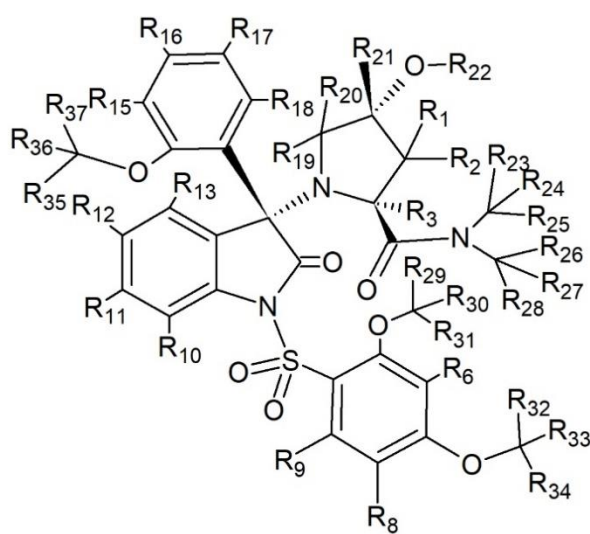


en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, y R₂₂ son como se han definido con anterioridad. Las definiciones y formas de realización preferidas de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, y R₂₂ de la fórmula (II) son las indicadas con anterioridad para los compuestos de la fórmula (I).

En una forma de realización más preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (III) o (IV):



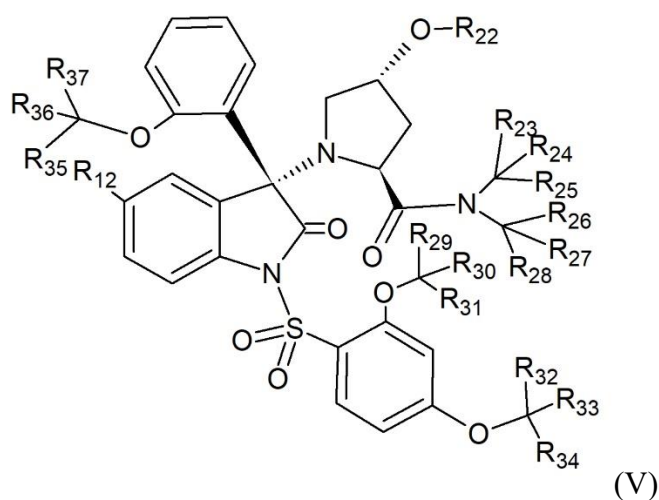
(III)



(IV)

5 donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂ son como se han definido con anterioridad, y R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ son hidrógeno, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ esté enriquecido en deuterio. Las definiciones y formas de realización preferidas de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂ de los compuestos de la fórmula (III) o (IV) son las indicadas con anterioridad para los compuestos de la fórmula (I) y (II), respectivamente.

15 En una forma de realización aún más preferida, el compuesto de la fórmula (I) es un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en donde R₂₂ es como se ha definido con anterioridad, preferentemente hidrógeno, R₁₂ es como se ha definido con anterioridad, preferentemente cloro, y al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, de R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ está enriquecido en deuterio.

5 Preferentemente, en el compuesto de la fórmula (V)

a) R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇ y R₂₈ están enriquecidos en deuterio,

b) R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ están enriquecidos en deuterio, y/o

c) R₃₅, R₃₆ y R₃₇ están enriquecidos en deuterio.

10 Las formas de realización particularmente preferidas del compuesto de la fórmula (I) según la invención son los siguientes compuestos a) a g):

a) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida,

b) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d₃-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida,

15 c) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-d₆-oxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida,

d) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-d₆-oxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d₃-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida,

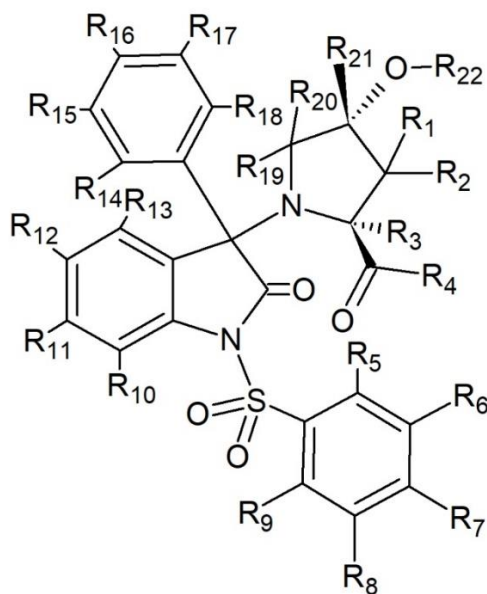
20 e) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-d₆-oxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida,

f) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-oxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d₃-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida, y

g) (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-d₆-oxifenil)sulfonil]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d₃-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida.

25 Los compuestos especialmente preferidos son los compuestos a), b), c) y g). En una forma de realización, uno o más de los compuestos a), b), c), d), e), f) y/o g) no están incluidos.

El segundo aspecto de la invención se refiere a un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde los residuos del compuesto según la fórmula (I) son los definidos con anterioridad, en particular R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenualcoxi C₁₋₄, R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenualquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-C₁₋₄ halogenualquilamino y azetidin-1-ilo,

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenualquilo, $-(CH_2)_n-$ CO-R₃₈, y $-CO-(CH_2)_n-NR_{39}R_{40}$, R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄, R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenualquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidin-1-ilo, pirrolidin-1-ilo, piperid-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolin-4-ilo y tiomorfolin-4-ilo; y

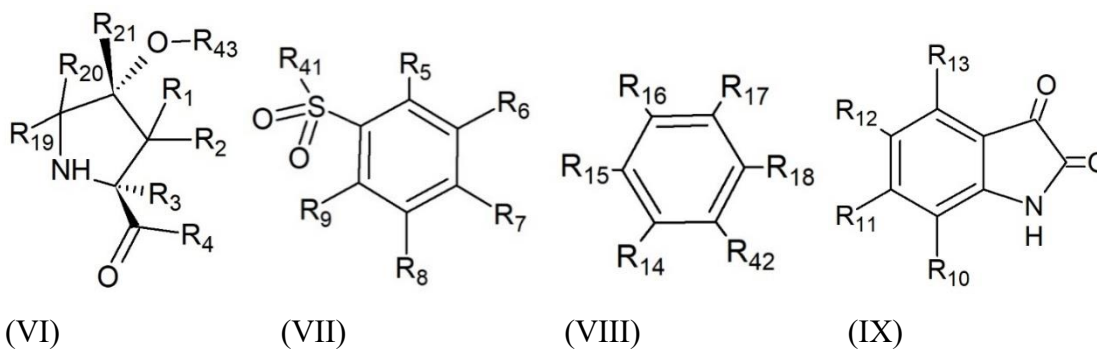
el número entero n es 1 o 2, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio, en donde preferentemente el compuesto comprende al menos una cantidad de deuterio como se indica a continuación:

a) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, está enriquecido en deuterio, y/o

b) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, está enriquecido en deuterio, y

c) opcionalmente, al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio,
el proceso comprende una etapa de reacción de al menos uno de los siguientes compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX)

5



donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son como se han definido con anterioridad para la fórmula (I), R₄₁ es un halógeno o un residuo de éster activador, R₄₂ es un halógeno y R₄₃ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀, (R₃₈, R₃₉ y R₄₀ son como se han definido con anterioridad) y un grupo protector de hidroxilo, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ de los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) utilizados esté enriquecido en deuterio.

Las formas de realización preferidas para los compuestos según la fórmula (I) preparados mediante el proceso de la invención son las descritas con anterioridad para el compuesto según la fórmula (I) según la invención. En particular, los compuestos según la fórmula (I) preparados mediante el proceso de la invención son preferentemente compuestos según las fórmulas (II), (III), (IV) o (V), respectivamente, incluyendo las definiciones y formas de realización preferidas respectivas de los residuos indicados con anterioridad.

Las formas de realización preferidas para las definiciones de los residuos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ de los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) son las definidas con anterioridad para la fórmula (I).

Preferentemente

a) en el compuesto de la fórmula (VI) al menos un hidrógeno, preferentemente todos los hidrógenos, de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y preferentemente R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son hidrógeno, y R₄₃ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

b) en el compuesto de la fórmula (VII), al menos un hidrógeno de R₅ o R₇, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, está enriquecido en deuterio, y preferentemente R₆, R₈ y R₉ son hidrógeno, y/o

c) en el compuesto de la fórmula (VIII), al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, hidrógenos de R₁₄, que se selecciona de entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, están enriquecidos en deuterio, y preferentemente R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son hidrógeno.

Los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) pueden utilizarse ventajosamente en la preparación de un compuesto según la fórmula (I) de la presente invención. El experto en la técnica sabe cómo utilizar los compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) como bloques de construcción para preparar un compuesto según la fórmula (I). Las vías de reacción adecuadas se ejemplifican en la Figura 1, en los ejemplos descritos en el presente documento y se describen en el documento US6730695B2. Por ejemplo, de acuerdo con la Figura 1, un compuesto según la fórmula (VIII) puede reaccionar primero con un compuesto según la fórmula (IX). El producto de esta última reacción puede reaccionar entonces, tras una conversión y/o activación opcionales, con un compuesto según la fórmula (VI), seguido preferentemente de una reacción con un compuesto de la fórmula (VII). Esta última reacción da como resultado un compuesto según la fórmula (I).

El tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) descrita con anterioridad y un excipiente farmacéutico aceptable. Las formas de realización preferidas del compuesto según la fórmula (I) para el tercer aspecto son las descritas con anterioridad para el primer aspecto. El excipiente farmacéutico aceptable es conocido y establecido en la técnica, y tal como se ha definido con anterioridad. En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, que es la preferida, sublingual, inhalada, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, los principios activos pueden administrarse en formas de administración unitarias, mezcladas con excipientes farmacéuticos convencionales, a animales y seres humanos. Las formas de administración unitarias adecuadas comprenden formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gel, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones orales, formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, formas de administración tópica, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y formas de administración rectal.

En un cuarto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el tercer aspecto de la presente invención para su uso como medicamento.

En un quinto aspecto, la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (I) según el primer aspecto o una composición farmacéutica según el tercer aspecto de la presente invención

para el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sistema nervioso central, en particular de ansiedad o depresión. En otras formas de realización, los compuestos pueden utilizarse para el tratamiento o la prevención de trastornos del sistema cardiovascular, por ejemplo, hipertensión; del sistema nervioso central, por ejemplo, estrés, ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico; del sistema renal; del sistema gástrico, así como en el tratamiento de cánceres de pulmón de células pequeñas, de obesidad; de diabetes tipo II, de resistencia a la insulina, de hipertrigliceridemia; de aterosclerosis, del síndrome de Cushing; de cualquier patología derivada del estrés y de estados de estrés crónico. Esta forma de realización también abarca un método de tratamiento de estos trastornos mediante la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto según la fórmula (I) descrita con anterioridad. En determinadas formas de realización, el paciente que necesita dicho tratamiento tiene o muestra síntomas de uno de los trastornos especificados con anterioridad, en particular trastornos del sistema cardiovascular, por ejemplo, hipertensión; del sistema nervioso central, por ejemplo, estrés, ansiedad, depresión, trastorno obsesivo compulsivo y ataques de pánico; del sistema renal; del sistema gástrico, así como en el tratamiento de cánceres de pulmón de células pequeñas, de obesidad; de diabetes tipo II, de resistencia a la insulina, de hipertrigliceridemia; de aterosclerosis, del síndrome de Cushing; o de cualquier patología que siga al estrés y a los estados de estrés crónico.

En determinadas formas de realización, el uso como medicamento según un cuarto aspecto de la invención y el método de tratamiento según el quinto aspecto de la invención dan como resultado al menos un efecto seleccionado del grupo que consiste en:

(1) disminución de la variación interindividual en los niveles plasmáticos del compuesto o de un metabolito del mismo; (2) aumento de los niveles plasmáticos medios del compuesto o disminución de los niveles plasmáticos medios de al menos un metabolito del compuesto por unidad de dosis en un intervalo de tiempo determinado; (3) disminución del metabolismo por al menos un citocromo P450 en el sujeto; (4) disminución del metabolismo a través de al menos una isoforma del citocromo P450 expresada de forma polimórfica en el sujeto; (5) al menos un resultado mejorado estadísticamente significativo en la profilaxis y/o el tratamiento de los trastornos mencionados con anterioridad (6) un efecto clínico mejorado durante el tratamiento del trastorno; (7) prevención o retraso de la aparición o recurrencia de parámetros hepáticos anormales; o (8) reducción o eliminación de cambios perjudiciales en cualquier criterio de valoración diagnóstico de la función hepatobiliar, todos los efectos anteriores 1) a 8) en comparación con el compuesto correspondiente no deuterado (no enriquecido isotópicamente).

En determinadas formas de realización de la invención, se reduce la variación interindividual en los niveles plasmáticos de los compuestos descritos en el presente documento, o de sus

metabolitos; se aumentan los niveles plasmáticos medios del compuesto descrito en el presente documento; se reducen los niveles plasmáticos medios de un metabolito del compuesto descrito en el presente documento; se reduce la inhibición de una isoforma del citocromo P450 o de la monoaminoxidasa por un compuesto descrito en el presente documento; o se reduce el metabolismo del compuesto descrito en el presente documento por al menos una isoforma del citocromo P450 expresada polimórficamente; en más de un 5 %, más de un 10 %, más de un 20 %, más de un 30 %, más de un 40 % o más de un 50 % en comparación con el compuesto no deuterado correspondiente.

Los niveles plasmáticos del compuesto descrito en el presente documento, o de sus metabolitos, pueden medirse utilizando los métodos descritos por Li et al. *Rapid Communications in Mass Spectrometry* 2005, 19, 1943–1950; Jindal, et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1989, 493(2), 392–7; Schwartz, et al., *Biochemical Pharmacology* 1966, 15(5), 645–55; Mehvar, et al., *Drug Metabolism and Disposition* 1987, 15(2), 250–5; Roberts et al., *Journal of Chromatography, Biomedical Applications* 1981, 226(1), 175–82; y cualquier referencia citada en ellos o cualquier modificación realizada en ellos.

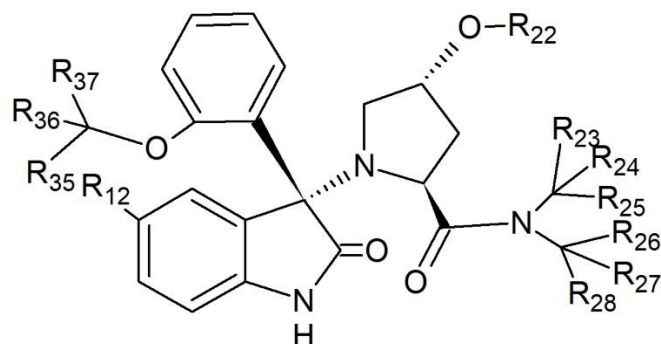
Entre los ejemplos de parámetros de diagnóstico de la función hepatobiliar se incluyen, entre otros, la alanina aminotransferasa (“ALT”) y la bilirrubina.

Entre los ejemplos de isoformas del citocromo P450 en un sujeto mamífero se incluyen, pero sin limitación, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2G1, CYP2J2, CYP2R1, CYP2S1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, CYP4A11, CYP4B1, CYP4F2, CYP4F3, CYP4F8, CYP4F11, CYP4F12, CYP4X1, CYP4Z1, CYP5A1, CYP7A1, CYP7B1, CYP8A1, CYP8B1, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17, CYP19, CYP21, CYP24, CYP26A1, CYP26B1, CYP27A1, CYP27B1, CYP39, CYP46 y CYP51. En un ejemplo preferido, la isoforma P₄₅₀ se selecciona de las enzimas CYP3A, tales como CYP3A4, CYP3A5, CYP3A5P1, CYP3A5P2, CYP3A7, por ejemplo, CYP3A4 y CYP3A5, en particular CYP3A4.

Los compuestos deuterados de la invención muestran una vida media de degradación aumentada en comparación con los compuestos no deuterados correspondientes. Por ejemplo, los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3 muestran un aumento en la vida media de degradación de +47 %, +28 % y +94 %, respectivamente. Por lo tanto, la presente invención se refiere preferentemente a derivados de nelivaptán, en particular compuestos según la fórmula (I) descrita con anterioridad, que tienen una vida media de degradación aumentada en comparación con los compuestos no deuterados correspondientes, de al menos un 15 %, más preferentemente de al menos un 20 %, por ejemplo, de al menos un 25 %. El aumento se considera como el porcentaje por encima del 100 %, en relación con la vida media de degradación del compuesto no deuterado correspondiente, que

se establece en 100 %. La vida media de degradación se determina preferentemente mediante un ensayo de estabilidad in vitro del microsoma hepático humano (HLM), por ejemplo, como se describe en el ejemplo 5.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula (X):



(X)

donde R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalconxi C₁₋₄, preferentemente metilo, trifluorometilo o halógeno, más preferentemente cloro, R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, - (CH₂)_n-CO-R₃₈, y -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀, R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄, R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperid-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y el número entero n es 1 o 2, o R₂₂ es un grupo protector de hidroxilo, y R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ son hidrógeno, siempre que al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, de R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ estén enriquecidos en deuterio. Preferentemente, R₂₂ es hidrógeno.

Las definiciones y otras formas de realización preferidas de R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ de la fórmula (X) son las indicadas con anterioridad para los compuestos de la fórmula (I) y la fórmula (V). Preferentemente, en el compuesto de la fórmula (X)

a) R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇ y R₂₈ están enriquecidos en deuterio, y/o

b) R₃₅, R₃₆ y R₃₇ están enriquecidos en deuterio.

Los compuestos de la fórmula (X) son intermedios ventajosos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención, por ejemplo, el compuesto 7a, que puede utilizarse para obtener un compuesto 9a, como se muestra en los ejemplos siguientes.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos tienen únicamente fines ilustrativos y no limitan en modo alguno la invención descrita con anterioridad.

- Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica y modificaciones rutinarias de los mismos, y/o siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de ejemplos del presente documento y modificaciones rutinarias de los mismos, y/o procedimientos que se encuentran en el documento US6730695B2 y modificaciones rutinarias de los mismos, que se incorporan aquí en su totalidad, y referencias citadas en el mismo y modificaciones rutinarias de las mismas.
- Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse, en particular, tal como se muestra en el esquema de reacción general de la Figura 1 y tal como se describe a continuación, así como mediante modificaciones rutinarias de los mismos.

Síntesis general de los compuestos de la invención

- Los compuestos de la invención pueden sintetizarse (utilizando materiales de partida deuterados) mediante una síntesis convergente, tal como se indica en la Figura 1, que utiliza los siguientes bloques de construcción generales:

Compuesto 1 (2S,4R)- 4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida (trans-4-hidroxi-L-prolina)

- Compuesto 6 3-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol

Compuesto 8 Cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo.

La síntesis sigue el esquema general indicado en la Figura 1:

- El compuesto 1 se convierte en el compuesto 2, es decir, el derivado de dimetilamina. Este último se hace reaccionar con el compuesto 6, que se obtiene haciendo reaccionar los compuestos 3 y 4 para obtener el compuesto 5, que puede transferirse para obtener el compuesto 6. La reacción de los compuestos 2 y 6 da como resultado el compuesto 7, que puede reaccionar posteriormente con el compuesto 8 para obtener el producto final del compuesto 9.

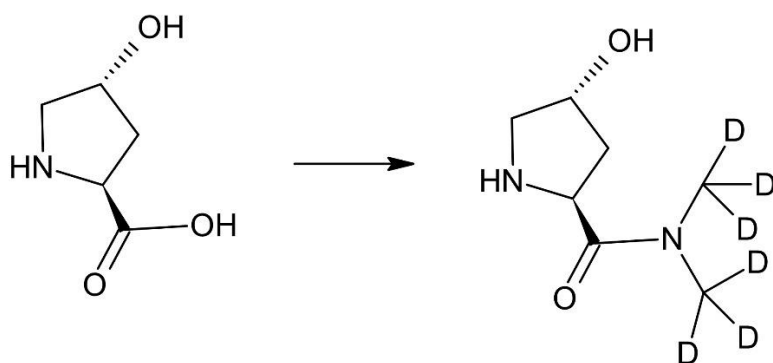
- Para la síntesis de los compuestos deuterados de la invención, para los bloques de construcción, por ejemplo, los compuestos 1, 6 y 8, se pueden utilizar materiales de partida deuterados, lo que da como resultado productos finales deuterados correspondientes. Por ejemplo, para el compuesto 2, se puede utilizar dimetilamina deuterada (dimetilamina-d₃), que se encuentra disponible en el mercado (por ejemplo, como dimetil-d₆-amina-clorhidrato, N.º CAS 53170-19-7). Para el compuesto 3, es decir, o-bromoanisol, también se comercializa una forma deuterada del mismo (o-bromoanisol-d₃; N.º CAS 100835-59-4). Para el compuesto 8, se puede utilizar cloruro de 2,4-dimetoxibencensulfonilo o una forma deuterada del mismo, como el cloruro de 2,4-dimetoxi-

d6-bencensulfonilo. Los procesos para obtener bloques de construcción deuterados para obtener los compuestos de la invención son conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Prakash et al., Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 3123–3163).

A continuación se ejemplifica la síntesis de los compuestos de la invención en el contexto de la síntesis de (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-yl]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d6-2-pirrolidincaboxamida.

Ejemplo 1: Síntesis de (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-yl]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d6-2-pirrolidincaboxamida

Etapas 1: Preparación del compuesto 2a (compuesto 2 deuterado)



2

2a

Se disolvieron 40,0 g de trans-4-hidroxi-L-prolina (2; 0,31 mol, 1,0 eq.) y 64,1 g de NaHCO₃ (0,76 mol, 2,5 eq.) en 700 ml de agua y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 55,5 g (46,2 ml) de cloroformato de bencilo (“Z-Cl”) (325 mmol, 1,05 eq.) en 200 ml de tolueno, manteniendo la temperatura a 0 °C. La mezcla de reacción heterogénea se agitó durante toda la noche. Se separaron las dos capas y se eliminaron las impurezas no polares de la capa acuosa mediante extracción con éter dietílico (2 x 500 ml). A continuación, la capa acuosa se acidificó a pH 4 con HCl acuoso al 10 % y se extrajo con cloroformo/isopropanol (7:3; 3 x 300 ml). Después de cada extracción, se ajustó de nuevo el pH a 4. La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida (aceite viscoso). La Z-4-trans-L-hidroxiprolina resultante se secó al vacío. Rendimiento: 80,5 g. Pureza: 97 % (HPLC). La estructura se confirmó mediante ¹H-RMN en DMSO-d₆.

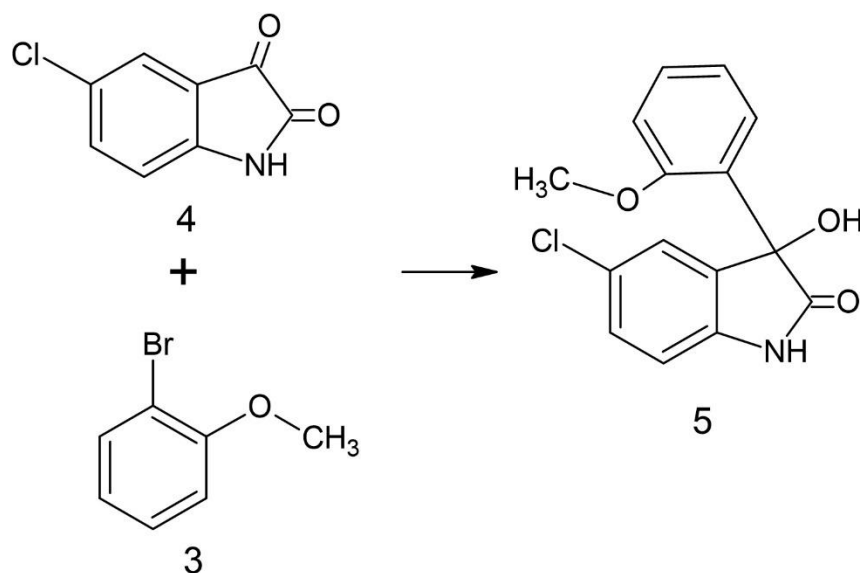
Se tomaron 68,0 g de Z-4-trans-L-hidroxiprolina (256 mmol, 1,0 eq.) en 1000 ml de acetato de etilo y se enfrió a 0 °C y se añadieron 151 ml de anhídrido cíclico de ácido 1-propanfosfónico (50 % en acetato de etilo; 256 mmol, 1,0 eq.) y se añadieron 179 ml de DIPEA (1,03 mol, 4,0 eq.), y la mezcla se agitó durante 5 minutos. A continuación, se añadieron por lotes 20,2 g de NMe₂-d₆.HCl (0,9 eq.) y, posteriormente, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la

noche. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (1 l) y se lavó con una solución de Na₂CO₃ semisaturada. (3 x 300 ml), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el solvente al vacío. La Z-4-trans-L-hidroxirolina dimetil-d₆-amida resultante se secó al vacío. Rendimiento: 34,0 g. Pureza > 96 % (HPLC). Estructura confirmada por ¹H-RMN en DMSO-d₆.

Se tomaron 31,0 g de Z-4-trans-L-hidroxirolina dimetil-d₆-amida (104 mmol, 1,0 eq.) en 1 L de MeOH bajo N₂ y se añadieron 3,10 g de Pd/C. La atmósfera se cambió por H₂ (3x) y se agitó bajo presión de H₂. Después de 3 h, la solución se filtró a través de una almohadilla de celite y el lecho de celite se lavó con MeOH. El solvente se eliminó al vacío, el residuo se coevaporó con cloroformo y se secó bajo alto vacío. Resultado: 17,8 g de compuesto 2a; pureza > 95 %.

Etapas 2: Preparación del compuesto 6 a través del compuesto 5

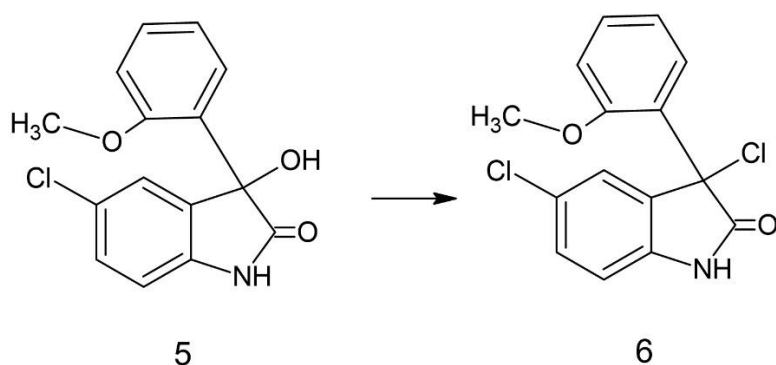
Etapas 2.1:



Se colocaron 20,0 g de 5-cloroisatina (4, 110,2 mmol, 1,0 eq.) bajo N₂ en 300 ml de THF seco y se enfrió a -78 °C. En un matraz de tres bocas de 1000 ml, se colocaron 34,4 ml (51,6 g) de 2-bromoanisol (3, 276 mmol, 2,5 eq.) bajo N₂ en 200 ml de THF seco y se enfrió a -78 °C. Bajo N₂, se añadieron gota a gota 110,2 ml de n-BuLi (2,5 M; 276 mmol, 2,5 eq.) manteniendo la temperatura a ~-78 °C. Después de unos 5 minutos, la solución se añadió a la solución de 5-cloroisatina manteniendo la temperatura a -78 °C. Después de 2 h, la reacción se detuvo mediante la adición de solución saturada de NH₄Cl (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se eliminó el solvente al vacío. El material resultante se trató con éter dietílico (200 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos. El sólido blanco se filtró y se secó al alto vacío.

Resultado: se obtuvieron 30,2 g de 3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol 5, racémico, con una pureza > 95 % (HPLC).

Etapas 2.2:

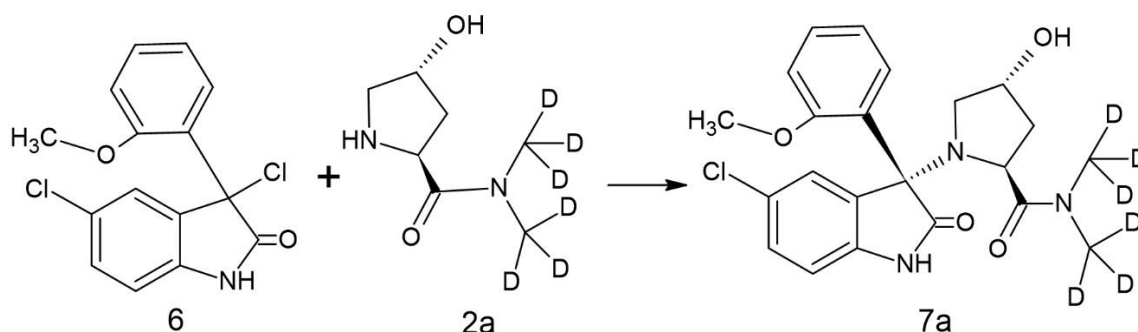


5

Una suspensión de 22,0 g del 3-hidroxi-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H indol racémico mencionado con anterioridad (5, 75,9 mmol, 1,0 eq) bajo N₂ en 300 ml de diclorometano seco se trató cuidadosamente con 6,18 ml de piridina (75,9 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron gota a gota 8,33 ml de SOCl₂ (115 mmol, 1,5 eq.) mediante una jeringa. A continuación, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de 1 hora, se detuvo la reacción añadiendo una pequeña cantidad de hielo picado, se extrajo con diclorometano (2 veces), se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. El residuo bruto se volvió a disolver en diclorometano (50 ml) y se concentró de nuevo al vacío (se repitió 3 veces). Se aíslan 21,5 g de 3-cloro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol, compuesto racémico 6, en forma de sólido amarillo, que se utiliza directamente en el paso siguiente.

15

Etapas 3: Acoplamiento del compuesto 2a al compuesto 6 para obtener el compuesto 7a (compuesto 7 deuterado)



El compuesto 6 (arriba) se suspendió en 150 ml de diclorometano seco y se enfrió a 0 °C en atmósfera de N₂. A continuación, se añadió lentamente una mezcla de 12,0 g del compuesto 2a (75,9 mmol, 1,0 eq.) y 10,7 ml de NEt₃ (75,9 mmol, 1,0 eq.) en 150 ml de diclorometano seco, lo

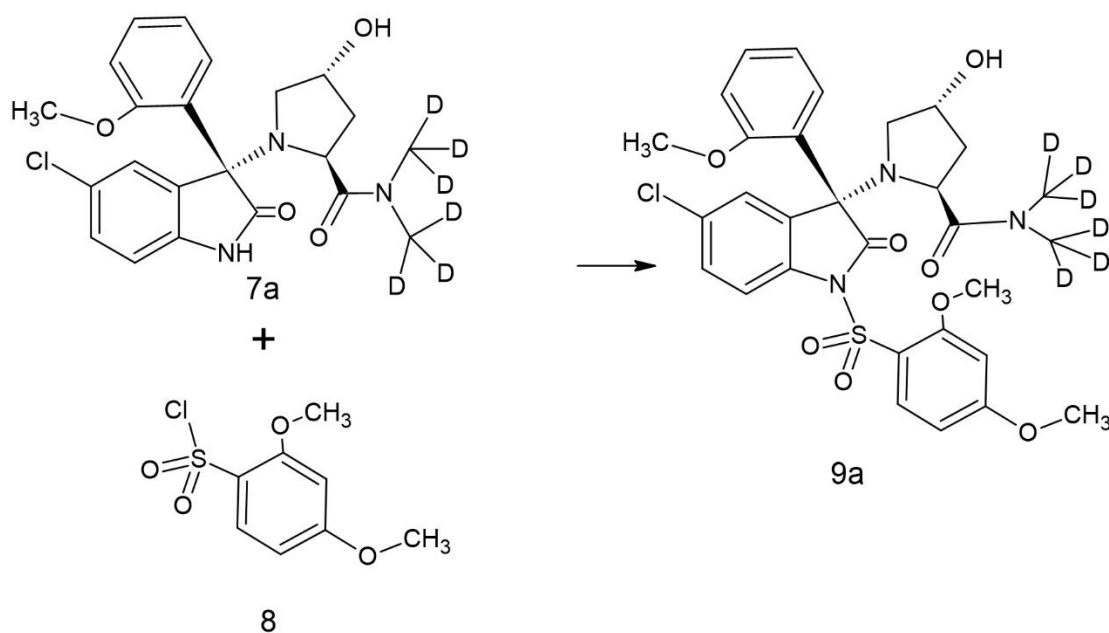
20

que provocó una formación moderada de humo. Después de 5 minutos, se añadieron 21,3 ml de NEt₃ (152 mmol, 2,0 eq.) y la reacción se calentó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (3 veces) y salmuera. Las capas orgánicas se concentraron al vacío. Rendimiento del racemato del compuesto 7: 31,5 g.

Se disolvieron 14 g del racemato crudo del compuesto 7a en diclorometano (10 ml) y se purificaron mediante puriFlash5.020 utilizando inyección líquida. El material de columna utilizado fue 330 g de SiO₂ irregular de 50 µm. Este paso cromatográfico separó los diastereómeros del compuesto 7a. Se recogieron las fracciones y se analizaron mediante uHPLC.

Tras el procesamiento, se obtuvieron 7,70 g del compuesto 7a (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida. La pureza fue del 99 % y la estructura se confirmó mediante ¹H-RMN.

Etapa 4: Síntesis del compuesto 9a, (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxifenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d₆-2-pirrolidincarboxamida



Se enfrió a 0 °C una suspensión de 1,29 g de NaH (32,2 mmol, 2,0 eq., 60 % en aceite mineral) en 60 ml de dimetilformamida (DMF) seca bajo N₂. Se añadió una solución de 7,00 g del compuesto 7a (arriba, 16,1 mmol, 1,0 eq.) en 60 ml de DMF seco y se agitó la reacción durante 5 minutos a 0 °C. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4,58 g del compuesto 8 (19,3 mmol, 1,2 eq.) en 60 ml de DMF seco y se agitó la reacción a 0 °C hasta la conversión completa. Después de 1 h, se detuvo la reacción mediante la adición de una pequeña cantidad de hielo picado (60 ml), seguida de la adición de agua (350 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 veces) y salmuera, se secaron

sobre MgSO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto se disolvió en diclorometano y se lavó con agua (2 veces) y salmuera (2 veces), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se eliminó el solvente al vacío. Rendimiento del producto bruto (compuesto 9a): 9,0 g.

Se disolvieron 9,0 g de producto bruto en diclorometano (10 ml) y se purificaron mediante

5 puriFlash5.020 utilizando inyección líquida:

Columna: FlashPure con 220 g de Büchi irregular 50 µm SiO₂

Fase móvil: acetato de etilo/MeOH (91:1)

Número de fracciones: 2. Rendimiento: 6,9 g

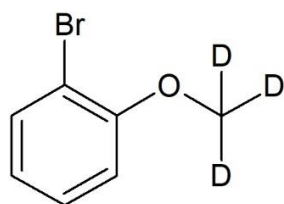
uHPLC analítico: 3,01 min, M = 636, >95 %

10 El ¹H-RMN, tal como se muestra en la Figura 3, muestra la estructura correcta; pureza >95 %.

Ejemplo 2: (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d3-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida

De forma análoga a la síntesis descrita con anterioridad en el ejemplo 1, (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d3-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-

15 hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida. En lugar de utilizar un compuesto deuterado 2 como en el ejemplo, se utilizó el compuesto 3a (un compuesto deuterado 3) que se muestra a continuación, lo que dio como resultado el compuesto del título.



3a

20 El ¹H-RMN que se muestra en la Figura 4 muestra la estructura correcta del compuesto del título.

Ejemplo 3: (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetil-d6-oxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d3-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d6-2-pirrolidincarboxamida

25 De forma análoga a la síntesis descrita con anterioridad en los ejemplos 1 y 2, (2S,4R)1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimet-d6-oxifenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-d3-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-d6-2-pirrolidincarboxamida utilizando los compuestos deuterados 2, 3 y 8.

El ^1H -RMN que se muestra en la Figura 5 muestra la estructura correcta del compuesto del título.

Ejemplo 4:

5 De forma análoga a la síntesis descrita con anterioridad, se pueden obtener otros compuestos deuterados utilizando bloques de construcción deuterados correspondientes, tales como

- (2S,4R) 1-[(3R)-5-cloro-1-[(2,4-dimetoxi-d₆-fenil)sulfonyl]-2,3-dihidro-3-(2-metoxi-fenil)-2-oxo-1H-indol-3-il]-4-hidroxi-N,N-dimetil-2-pirrolidincarboxamida.

10

Ejemplo 5:

Los cambios en las propiedades metabólicas de los compuestos de la invención en comparación con sus análogos no enriquecidos isotópicamente pueden demostrarse mediante los siguientes ensayos.

15 Ensayo de actividad biológica

Ensayo de estabilidad microsomal hepática in vitro

Los ensayos de estabilidad microsomal hepática se realizan con microsomas hepáticos humanos a una concentración final de proteína microsomal hepática de 0,1007 mg por ml. Los compuestos de ensayo se preparan como soluciones en DMSO al 0,01 %, acetonitrilo al 0,25 % y metanol al 0,25 %. El compuesto de prueba se añade a la mezcla de reacción a una concentración final de 0,1 μM y se preincuba con microsomas hepáticos agrupados en tampón fosfato (pH 7,4) durante 10 minutos en un agitador de placas en una incubadora a 37 °C. La reacción se inicia añadiendo un sistema generador de NADPH y se incuba durante 0, 15, 30, 45 y 60 minutos. La reacción se detiene transfiriendo la mezcla de incubación al solvente del tampón de parada (acetonitrilo/metanol). A continuación, las muestras se mezclan y se centrifugan. Las muestras sobrenadantes se cargan en el LC/MS/MS para su análisis. Las muestras se analizan mediante LC/MS/MS utilizando monitorización de reacciones múltiples (MRM). El sistema UPLC consta de una bomba LC binaria con inyector automático, una columna C-18 y un gradiente. Las condiciones pueden ajustarse según sea necesario.

30

En cada ensayo se analizan cuatro compuestos de referencia (propranolol, imipramina, verapamilo y terfenadina).

Para el análisis de los datos, se registran las áreas de pico correspondientes al compuesto de prueba. El compuesto restante se calcula comparando el área de pico en cada punto temporal con el tiempo cero. La vida media se calcula a partir de la pendiente del rango lineal inicial de la curva logarítmica del compuesto restante (%) frente al tiempo, suponiendo una cinética de primer orden.

- 5 Además, el aclaramiento intrínseco (CL_{int}) se calcula a partir de la vida media utilizando la siguiente ecuación:

$$CL_{int} (\mu L/min/mg \text{ proteína}) = 0,693 / (T_{1/2} \times Conc. \text{ de proteína})$$

- 10 Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos enriquecidos con deuterio de la invención, tal como se han probado en este ensayo, mostraron una mayor vida media de degradación en comparación con el fármaco nelivaptán no enriquecido isotópicamente. En la tabla 1 y la Figura 2 se muestra una comparación de las vidas medias de degradación de los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3 en comparación con la vida media del nelivaptán no deuterado.

Tabla 1: Resultados del ensayo de estabilidad in vitro del microsoma hepático humano (HLM)

Compuesto	Incubación	% de compuesto restante (media)	Vida media (min) (mín.)	% de aumento de la vida media de degradación microsomal en hígado humano
Nelivaptán	0	100.0	3,2	0%
	15	3.8		
	30	0.4		
	45	0.1		
	60	0.03		
Ejemplo 1	0	100,0	4,7	+46,88%
	15	14,3		
	30	1,2		
	45	0,1		
	60	0,03		
Ejemplo 2	0	100,0	4,1	+28,125%
	15	7,7		
	30	0,4		
	45	0,1		
	60	0,02		
Ejemplo 3	0	100	6,2	+93,75%
	15	5,40		

	30	0,39		
	45	0,15		
	60	0,13		

Los compuestos de prueba se sometieron a pruebas de unión al receptor V_{1b} de vasopresina humana utilizando un ensayo de unión al receptor V_{1b} humano (radioligando agonista), cuyos resultados se resumen en la tabla 2. Los compuestos de prueba se sometieron a pruebas a varias concentraciones para determinar la IC₅₀ o la EC₅₀.

El método de detección utilizado fue el recuento por centelleo. Se utilizó el ligando [3H]AVP con un K_d de 0,2 nM en concentraciones de 0,2 nM. La incubación se realizó durante 120 minutos a temperatura ambiente. El inhibidor de control utilizado fue acetato de argipresina y el compuesto de referencia fue AVP.

La unión del compuesto se calculó como el porcentaje de inhibición de la unión de un ligando específico para cada objetivo. Los resultados se expresan como porcentaje de la unión específica del control.

$$\frac{\text{unión específica medida}}{\text{control de unión específica}} * 100$$

y como porcentaje de inhibición de la unión específica del control.

$$100 - \left(\frac{\text{unión específica medida}}{\text{control de unión específica}} * 100 \right)$$

obtenidos en presencia de los compuestos de prueba.

Los valores de IC₅₀ (concentración que provoca una inhibición máxima de la mitad de la unión específica de control) y los coeficientes de Hill (nH) se determinaron mediante un análisis de regresión no lineal de las curvas de competencia generadas con valores medios replicados utilizando el ajuste de curvas de la ecuación de Hill.

$$Y = D + \left[\frac{A - D}{1 + (C/C_{50})^{nH}} \right]$$

en donde Y = unión específica, A = asíntota izquierda de la curva, D = asíntota derecha de la curva, C = concentración del compuesto, C₅₀ = IC₅₀ y nH = factor de pendiente. Este análisis se realizó utilizando un software desarrollado en Cerep (software Hill) y validado mediante la comparación con los datos generados por el software comercial SigmaPlot® 4.0 para Windows® (© 1997 por SPSS Inc.).

Las constantes de inhibición (K_i) se calcularon utilizando la ecuación de Cheng Prusoff.

$$K_i = \frac{IC_{50}}{(1 + L/K_D)}$$

en donde L = concentración del ligando en el ensayo, y KD = afinidad del ligando por el receptor.

Tabla 2: Resultados de la unión competitiva V_{1b}

Compuesto	IC50	Ki	nH
Nelivaptán	1,5E-09 M	7,4E-10 M	0,9
Ejemplo 1	2,3E-09 M	1,2E-09 M	1,3
Ejemplo 2	1,9E-09 M	9,6E-10 M	1,1
Ejemplo 3	2,0E-09 M	9,8E-10 M	1,1

Todos los compuestos probados demuestran sustancialmente la misma eficacia inhibidora.

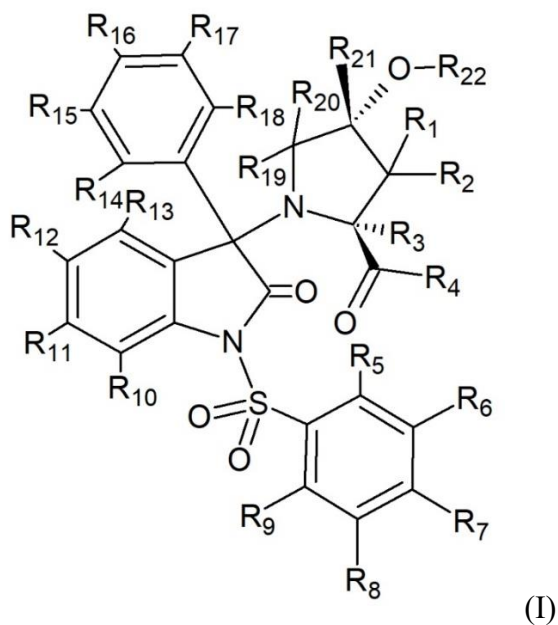
Además, un ensayo de actividad realizado para los ejemplos en el contexto de los receptores V_{1a} , receptores OT y V_2 en modo agonista mostró que los compuestos de los ejemplos 1, 2 y 3 no presentaban diferencias significativas en comparación con el nelivaptán no deuterado.

Conclusión:

Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos enriquecidos con deuterio de la invención, tal como se han probado en estos ensayos, mostraron una mayor vida media de degradación en comparación con el fármaco nelivaptán no enriquecido isotópicamente, en donde su eficacia de unión al receptor principal V_{1b} no parece verse afectada por dicha deuterización.

Los siguientes elementos son formas de realización preferidas de la presente invención:

Ítem 1. Un compuesto de la fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalcoxi C₁₋₄,

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenalquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-halogenalquil C₁₋₄-amino y azetidín-1-ilo,

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, $-(CH_2)_n-$ CO-R₃₈, y $-CO-(CH_2)_n-NR_{39}R_{40}$,

R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄,

R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazin-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y el número entero n es 1 o 2,

siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio.

Ítem 2. El compuesto de acuerdo con el ítem 1, en donde

a) al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ está enriquecido en deuterio,

b) al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y/o

c) al menos un hidrógeno de R₅, R₇ o R₁₄, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, está enriquecido en deuterio.

Ítem 3. El compuesto de acuerdo con el ítem 1 o 2, en donde

d) R₅, R₇ y R₁₄ son un grupo metoxi,

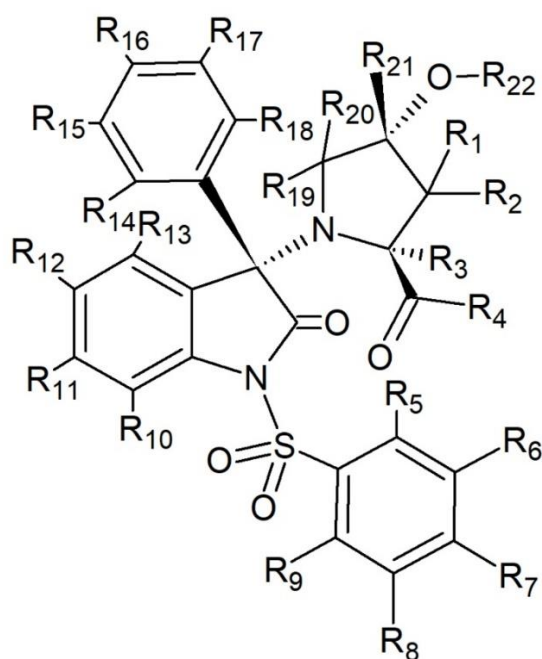
e) R₁₂ es un átomo de metilo, trifluorometilo o halógeno, preferentemente un átomo de cloro,

f) R₂₂ es hidrógeno, y/o

g) R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son hidrógeno.

Ítem 4. El compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde al menos un hidrógeno, preferentemente los seis hidrógenos, de R₄, que es dimetilamino, y/o al menos un hidrógeno, preferentemente los tres hidrógenos, de R₅, R₇ o R₁₄, que son un grupo metoxi, están enriquecidos en deuterio.

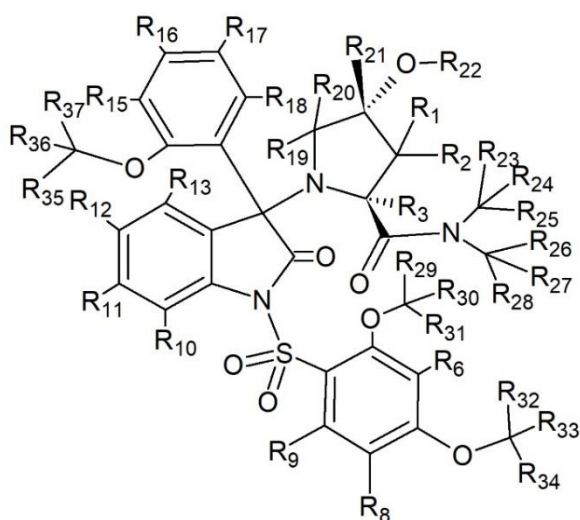
Ítem 5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, que es un compuesto de la fórmula (II):



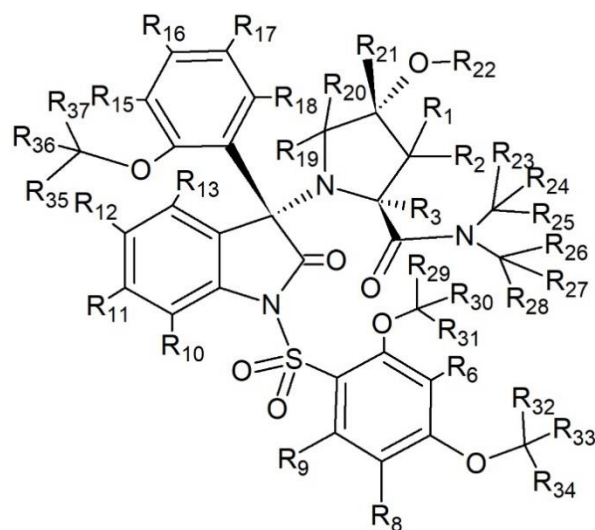
(II),

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, y R₂₂ son tal como se definen en el ítem 1.

Ítem 6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, que es un compuesto de la fórmula (III) o (IV):



(III)

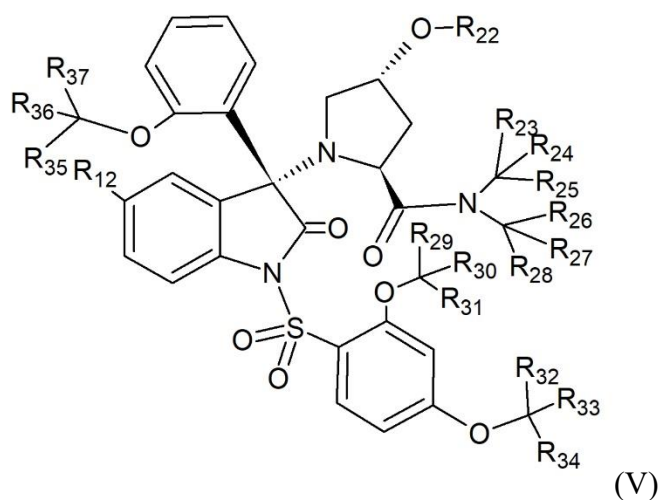


(IV)

en donde R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁ y R₂₂ son como se definen en el ítem 1, y

R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ son hidrógeno, siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₆, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ esté enriquecido en deuterio.

Ítem 7. El compuesto de acuerdo con el ítem 6, que es un compuesto de la fórmula (V):



(V)

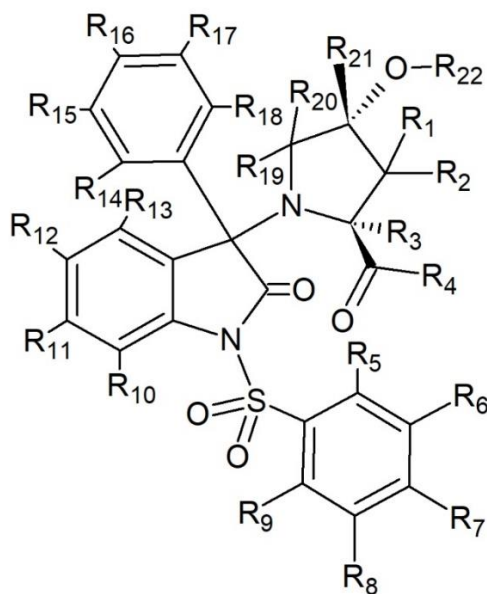
en donde R₂₂ es como se define en el ítem 6, preferentemente hidrógeno, R₁₂ es como se define en el ítem 6, preferentemente cloro, y al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, de R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ está enriquecido en deuterio.

Ítem 8. El compuesto de acuerdo con el ítem 7, en donde

- a) R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇ y R₂₈ están enriquecidos en deuterio,
 b) R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ están enriquecidos en deuterio, y/o
 c) R₃₅, R₃₆ y R₃₇ están enriquecidos en deuterio.

Ítem 9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems anteriores, en donde el enriquecimiento en deuterio es al menos del 10 %, al menos del 30 %, al menos del 50 %, al menos del 70 %, al menos del 97 %, al menos del 98 % o al menos del 99 %.

Ítem 10. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable o un profármaco del mismo, en donde:

R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄,

R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenalconxi C₁₋₄,

R₄ se selecciona del grupo que consiste en alquil C₁₋₄-amino, halogenalquil C₁₋₄-amino, di-alquil C₁₋₄-amino, di-halogenalquil C₁₋₄-amino y azetidín-1-ilo,

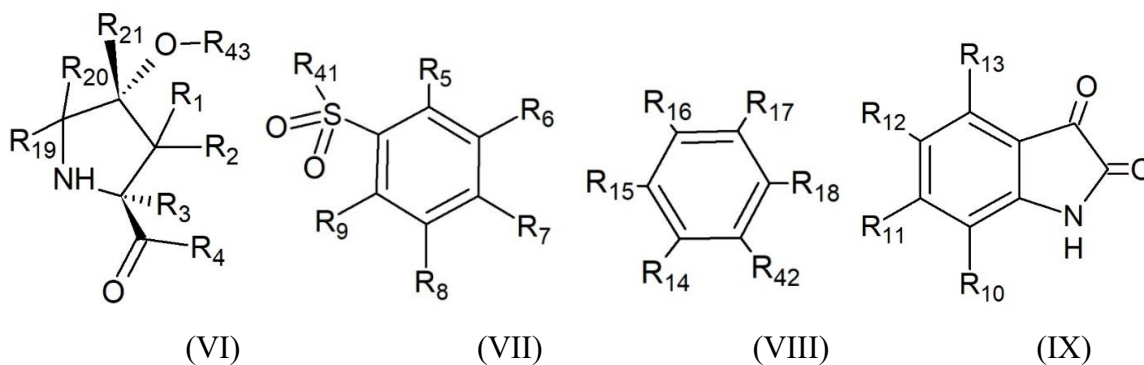
R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenalquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, y -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀,

R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄,

R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenalquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y

el número entero n es 1 o 2,

siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ esté enriquecido en deuterio, el proceso comprende una etapa de reacción de al menos uno de los siguientes compuestos de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX)



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son como se definen para la fórmula (I),

R₄₁ es un halógeno o un residuo de éster activador,

R₄₂ es un halógeno, y

R₄₃ es R₂₂ o un grupo protector de hidroxilo,

siempre que al menos un hidrógeno de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ o R₂₁ del compuesto de las fórmulas (VI), (VII), (VIII) o (IX) utilizado esté enriquecido en deuterio.

Ítem 11. El proceso de acuerdo con el ítem 10, en donde

a) en el compuesto de la fórmula (VI), al menos un hidrógeno de R₄, que se selecciona de entre alquil C₁₋₄-amino o dialquil C₁₋₄-amino, preferentemente dimetilamino, está enriquecido en deuterio, y preferentemente R₁, R₂, R₃, R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son hidrógeno y R₄₃ es hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo,

b) en el compuesto de la fórmula (VII), al menos un hidrógeno de R₅ o R₇, que se seleccionan individualmente entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, está enriquecido en deuterio, y preferentemente R₆, R₈ y R₉ son hidrógeno, y/o

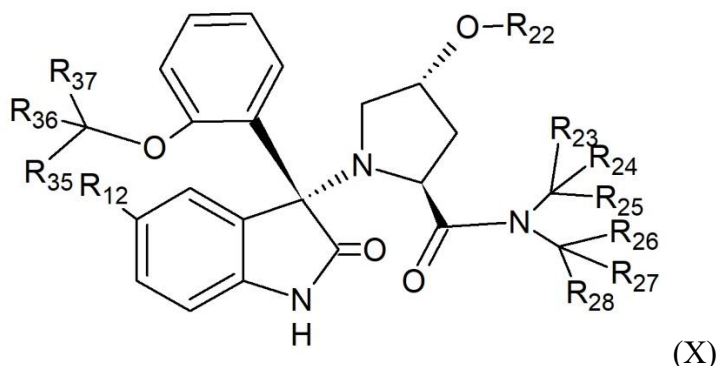
c) en el compuesto de la fórmula (VIII), al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, hidrógenos de R₁₄, que se selecciona de entre alquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄, preferentemente metoxi, están enriquecidos en deuterio, y preferentemente R₁₅, R₁₆, R₁₇ y R₁₈ son hidrógeno.

Ítem 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 9 y un portador farmacéutico aceptable.

Ítem 13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 12 para su uso como medicamento.

Ítem 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de los ítems 1 a 9 o la composición farmacéutica de acuerdo con el ítem 12 para su uso en el tratamiento o la profilaxis de trastornos del sistema nervioso central, en particular de ansiedad o depresión.

Ítem 15. Un compuesto según la fórmula (X):



en donde

R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y halogenualcoxi C₁₋₄, preferentemente metilo, trifluorometilo o halógeno, más preferentemente cloro,

R₂₂ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, halogenualquilo C₁₋₄, -(CH₂)_n-CO-R₃₈, y -CO-(CH₂)_n-NR₃₉R₄₀, R₃₈ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquilo C₁₋₄, R₃₉ y R₄₀ se seleccionan individualmente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ y halogenualquilo C₁₋₄, o R₃₉ y R₄₀, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, constituyen un grupo heterocíclico seleccionado del grupo que consiste en: azetidín-1-ilo, pirrolidín-1-ilo, piperidín-1-ilo, piperazín-1-ilo, morfolín-4-ilo y tiomorfolín-4-ilo; y el número entero n es 1 o 2; o R₂₂ es un grupo protector de hidroxilo, y

R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ son hidrógeno, siempre que al menos uno, preferentemente al menos dos o al menos tres, de R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₃₅, R₃₆ y R₃₇ estén enriquecidos en deuterio.